

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

BEST AVAILABLE COPY

PUBLICATION NUMBER : 11322729

PUBLICATION DATE : 24-11-99

APPLICATION DATE : 04-03-99

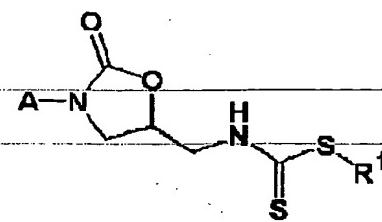
APPLICATION NUMBER : 11057378

APPLICANT : HOKURIKU SEIYAKU CO LTD;

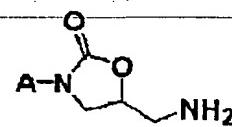
INVENTOR : TOMITA YAYOI;

INT.CL. : C07D263/20 C07D413/10 // A61K 31/00
A61K 31/42 A61K 31/42 A61K 31/44
A61K 31/44 A61K 31/445 A61K 31/495
A61K 31/535

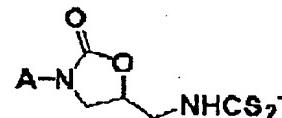
TITLE : DITHIOCARBAMIC ACID DERIVATIVE



I



II



III

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having excellent antimicrobial activities against various bacteria and fungi including multiple resistant microbe and atypical mycobacteria, and useful as an antibacterial or antifungal agent.

SOLUTION: This new compound is the one of formula I [R¹ is a (substituted) alkyl, a (substituted)cycloalkyl, a (substituted)aryl or the like; A is a (substituted) phenyl], e.g. methyl (S)-N-[2-oxo-3-[4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl] oxazolin-5-yl]methyldithiocarbamate. The compound is obtained, for example, by using a compound of formula II as a raw material, reacting the compound of formula II with carbon disulfide in the presence of a base such as triethylamine in the absence of a solvent or in the solvent such as diethyl ether to provide a compound of formula III, and reacting the compound of formula III with an alkylation agent of the formula X-R¹ in the presence or absence of a base in the absence of the solvent or in the solvent within the temperature range from an ice-cooled temperature to 200°C.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-322729

(43)公開日 平成11年(1999)11月24日

(51) Int.Cl.⁶
C 07 D 263/20
413/10
// A 61 K 31/00 6 3 1

F I
C 07 D 263/20
413/10
A 61 K 31/00 6 3 1 C
6 3 1 G

31/42 6 0 1

31/42 6 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 6 OL (全 90 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-57378

(71)出願人 000242622

(22)出願日 平成11年(1999)3月4日

北陸製薬株式会社

福井県勝山市猪野口37号1番地1

(31)優先権主張番号 特願平10-74982

(72)発明者 吉田 敏彦

(32)優先日 平10(1998)3月9日

福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製

(33)優先権主張国 日本 (JP)

薬株式会社内

(72)発明者 徳山 竜光

福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製

薬株式会社内

(72)発明者 富田 弥生

福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製

薬株式会社内

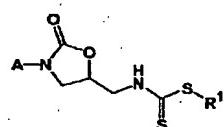
(54)【発明の名称】ジチオカルバミド酸誘導体

(57)【要約】

【課題】抗菌剤又は抗真菌剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】次の一般式

【化1】

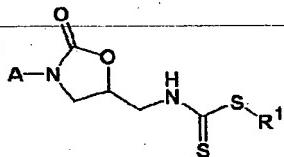


(式中、R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を表し、Aは置換されていてもよいフェニル基を表す。)で示されるジチオカルバミド酸誘導体又はその塩は、多剤耐性菌や非定型抗酸菌を含めた各種の細菌又は真菌に対して優れた抗菌作用を有し、抗菌剤又は抗真菌剤として極めて有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】次の一般式

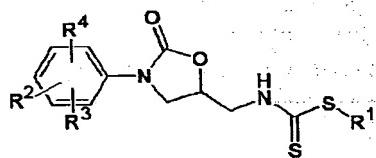
【化1】



(式中、R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を表し、Aは置換されていてもよいフェニル基を表す。)で示されるジチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

【請求項2】次の一般式

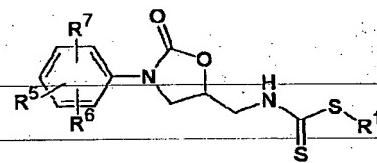
【化2】



(式中、R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を表し、R²、R³及びR⁴は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシル基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルアミノ基、置換されていてもよいジアルキルアミノ基、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいアルカノイル基、置換されていてもよいアルカンスルホニル基、置換されていてもよいアリールカルボニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリールオキシ基、環構成原子としてヘテロ原子を含み置換されていてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい飽和複素環基又は置換されていてもよいアリール基が縮合した飽和複素環基を表すか、あるいはR²、R³及びR⁴の任意の二つが一緒になってエチレンジオキシ基を表すか、又はベンゼン環と共に置換されていてもよい炭化水素環合環を形成してもよい。)で示されるジチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

【請求項3】次の一般式

【化3】



(式中、R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を表し、R⁵、R⁶及びR⁷は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシル基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基又は置換されていてもよいアルカノイル基を表す。)で示されるジチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

【請求項4】請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項5】抗菌剤である請求項1から3のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項6】抗真菌剤である請求項1から3のいずれか1項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬として、特に抗菌剤又は抗真菌剤として有用な新規なジチオカルバミド酸誘導体又はその塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術】本発明に類似する3-アリール-2-オキソオキサゾリジン骨格を有する化合物としては、特開昭60-8277号公報やジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 39卷, 673頁(1996年)等に、N-(3-アリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]アセトアミド誘導体が、又、カレント・ファーマシューチカル・デザイン (Current Pharmaceutical Design), 2卷, 175頁(1996年)やJournal of Medicinal Chemistry, 32卷, 1673頁(1998年)等に、3-アリール-5-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン誘導体や3-アリール-5-ハロゲノメチル-2-オキソオキサゾリジン誘導体等が開示され、又、特開平9-316073号公報等には、N-(3-ヘテロアリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチルチオアセトアミド誘導体やN-(3-ヘテロアリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル-N'-メチルチオ尿素誘導体等が開示され、いずれもグラム陽性菌に対して抗菌活性を有する旨記載されている。又、米国特許第4128654号には、3-アリール-5-ハロゲノメチル-2-オキソオ

キサゾリジン誘導体が植物のカビ性病害及び細菌性病害の防御に有用である旨記載されている。しかしながら、これらの化合物の抗菌活性は未だ十分とは言えず、より優れた抗菌剤又は抗真菌剤の開発が課題とされている。

【0003】

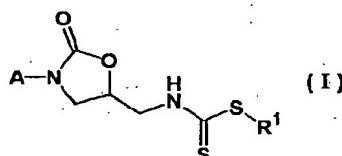
【発明が解決しようとする課題】グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、真菌等をはじめとするさまざまな起因菌による感染症の治療剤として、抗生素質や合成抗菌剤等の作用メカニズムの異なる多種の抗菌剤が臨床に供されている。しかし、近年これらの抗菌剤による化学療法をより困難なものとしている原因の一つとして、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA; Methicillin-resistant Staphylococcus aureus) 等に代表される多剤耐性菌による感染症が挙げられる。一方、基礎疾患有しすでに化学療法を受けている患者、臓器移植に伴い免疫抑制剤を投与されている患者、あるいはエイズ患者等のいわゆる易感染者においては、日和見感染症の増加が指摘されており、特に有効な抗菌剤に乏しい非定型抗酸菌症や真菌症の化学療法が問題となってきた。非定型抗酸菌症の中では *Mycobacterium avium complex* (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*) を起因菌とする感染症や、真菌症の中ではカンジダ属 (*Candida*), クリプトコッカス属 (*Cryptococcus*), アスペルギルス属 (*Aspergillus*) 等の酵母菌あるいは糸状菌を起因菌とする深在性真菌症の化学療法が特に深刻な問題となってきた。本発明は、多剤耐性菌や非定型抗酸菌を含めた各種の細菌又は真菌に対して優れた抗菌活性を有する化合物を提供することを目的としている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、本発明に係る新規なジチオカルバミド酸誘導体又はその塩が、多剤耐性菌や非定型抗酸菌を含めた各種の細菌又は真菌に対して優れた抗菌活性を有する化合物であることを見出し、本発明を完成させた。

【0005】即ち、本発明は次の一般式(I)

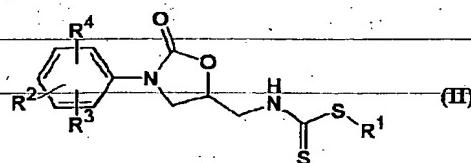
【化4】



(式中、R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を表し、Aは置換されていてもよいフェニル基を表す。) で示される新規なジチオカルバミド酸誘導体又はその塩に関するものである。

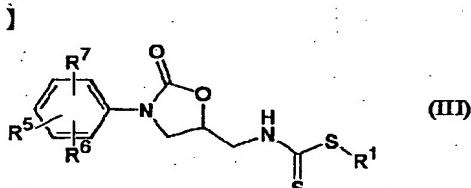
【0006】本発明の好ましい態様によれば、次の一般式(II)

【化5】



(式中、R², R³及びR⁴は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシル基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアルコキシリル基、置換されていてもよいアルキルアミノ基、置換されていてもよいジアルキルアミノ基、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいアルカノイル基、置換されていてもよいアルカノスルホニル基、置換されていてもよいアリールカルボニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリオキシ基、環構成原子としてヘテロ原子を含み置換されていてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい飽和複素環基又は置換されていてもよいアリール基が縮合した飽和複素環基を表すか、あるいはR², R³及びR⁴の任意の二つが一緒になってエチレンジオキシ基を表すか、又はベンゼン環と共に置換されていてもよい炭化水素縮合環を形成してもよく、R¹は前述と同意義を表す。) で示される新規なジチオカルバミド酸誘導体又はその塩が提供される。

【0007】又、本発明の更に好ましい態様によれば、次的一般式(III)



(式中、R⁵, R⁶及びR⁷は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシル基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基又は置換されていてもよいアルカノイル基を表すか、R¹は前述と同意義を表す。) で示される新規なジチオカルバミド酸誘導体又はその塩が提供される。

【0008】本発明の別の観点からは、本発明により、

上記のジチオカルバミド酸誘導体又はその塩を有効成分として含む医薬が提供される。本発明により提供される医薬は、例えば、抗菌剤又は抗真菌剤として好適に用いることができる。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明のジチオカルバミド酸誘導体の好ましい態様である前記一般式(II)及び(III)の化合物について、具体的に説明する。この化合物は、本発明の前記一般式(I)で示されるジチオカルバミド酸誘導体に包含され、前記一般式(I)中のAで示される基として、特定の置換フェニル基又は無置換フェニル基を有していることを特徴としている。もっとも、本発明の範囲は前記一般式(II)及び(III)の化合物に限定されることなく、Aとして置換フェニル基又は無置換フェニル基を有する化合物は、いずれも本発明の範囲に包含されることはいうまでもない。

【0010】本発明の前記一般式(II)及び(III)において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷で示されるアルキル基としては、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基等を挙げることができ、シクロアルキル基としては、炭素数3～6個のシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を挙げができる。（本明細書において、「シクロアルキル基」という用語は、シクロアルキル部分を含むアルキル基（例えばシクロプロピルメチル基など）を包含する概念として用いる。）

【0011】本発明の前記一般式(II)において、R¹、R²、R³及びR⁴で示されるアリール基としては、環構成原子として1～4個のヘテロ原子を含んでもよい单環又は二環以上の環からなる芳香環を表し、例えば、フェニル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピラジン-2-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、ピリミジン-5-イル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、ピラゾール-1-イル基、ピラゾール-4-イル基、ピラゾール-5-イル基、イミダゾール-1-イル基、イミダゾール-2-イル基、イミダゾール-4-イル基、イミダゾール-5-イル基、1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル基、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル基、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル基、テトラゾ

ール-1-イル基、テトラゾール-5-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、オキサゾール-5-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、ナフタレン-1-イル基、ナフタレン-2-イル基、ベンゾフラン-2-イル基、ベンゾフラン-3-イル基、ベンゾフラン-4-イル基、ベンゾフラン-5-イル基、ベンゾフラン-6-イル基、ベンゾフラン-7-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-4-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-6-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-7-イル基、インドール-1-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、インドール-4-イル基、インドール-5-イル基、インドール-6-イル基、インドール-7-イル基、ベンゾイミダゾール-1-イル基、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ベンゾイミダゾール-4-イル基、ベンゾイミダゾール-5-イル基、ベンゾイミダゾール-6-イル基、ベンゾイミダゾール-7-イル基、ベンゾトリアゾール-1-イル基、ベンゾトリアゾール-4-イル基、ベンゾトリアゾール-5-イル基、ベンゾトリアゾール-6-イル基、ベンゾトリアゾール-7-イル基、ベンゾオキサゾール-2-イル基、ベンゾオキサゾール-4-イル基、ベンゾオキサゾール-5-イル基、ベンゾオキサゾール-6-イル基、ベンゾオキサゾール-7-イル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、ベンゾチアゾール-4-イル基、ベンゾチアゾール-5-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ベンゾチアゾール-7-イル基等を挙げができる、アラルキル基は前述のアリール基が任意の位置で置換した炭素数1～4個のアルキル基を表し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、(ピリジン-2-イル)メチル基、(ピラジン-2-イル)メチル基、(ピリミジン-2-イル)メチル基、フルフリル基、テニル基、(ピロール-1-イル)メチル基、(ピラゾール-1-イル)メチル基、(イミダゾール-1-イル)メチル基、(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル基、(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル基、(テトラゾール-5-イル)メチル基、(オキサゾール-2-イル)メチル基、(チアゾール-2-イル)メチル基、(ナフタレン-1-イル)メチル基、(ベンゾフラン-2-イル)メチル基、(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル基、(インドール-1-イル)メチル基、(ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル基、(ベンゾトリアゾール-1-イル)メチル基、(ベンゾオキサゾール-2-イル)メチル基、(ベンゾチアゾール-2-イル)メチル基等を挙げができる。

【0012】本発明の前記一般式(II)及び(III)に

において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が、アルケニル基としては、炭素数2～4個のアルケニル基、例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ブタジエニル基等を挙げることができ、アルキニル基としては、炭素数2～4個のアルキニル基、例えば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基等を挙げることができ、又、アルコキシ基としては、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を含有するアルコキシ基、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基等を挙げることができ、アルカノイル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基等を挙げができる。

【0013】本発明の前記一般式(II)において、 R^2 、 R^3 及び R^4 で示されるアルキルチオ基としては、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を含有するアルキルチオ基、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、n-ヘキシルチオ基等を挙げることができ、アルコキカルボニル基としては、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を含有するアルコキカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げができる。

【0014】本発明の前記一般式(II)において、 R^2 、 R^3 及び R^4 で示されるアルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基、あるいは炭素数3～6個のシクロアルキル基で置換されたアミノ基を表し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノカルボニル基、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-sec-ブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-tert-ブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-メチル-N-n-ペンチルアミノカルボニル基、N-イソペンチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-メチル-N-ネオペンチルアミノカルボニル基、N-n-ヘキシル-N-メチルアミノカルボニル基、シクロプロピルアミノカルボニル基、シクロブチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、シクロプロピルアミノカルボニル基、N-シクロプロピル-N-メチルアミノカルボニル基、N-シクロブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

【0015】又、本発明の前記一般式(II)において、 R^2 、 R^3 及び R^4 で示されるアルキルアミノカルボニル基又はジアルキルアミノカルボニル基は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基、あるいは炭素数3～6個のシクロアルキル基で置換されたアミノカルボニル基を表し、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、n-プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、n-ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、n-ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ネオペンチルアミノカルボニル基、n-ヘキシルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-メチル-N-n-ブチルアミノカルボニル基、N-イソブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-sec-ブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-tert-ブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-メチル-N-n-ペンチルアミノカルボニル基、N-イソペンチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-メチル-N-ネオペンチルアミノカルボニル基、N-n-ヘキシル-N-メチルアミノカルボニル基、シクロプロピルアミノカルボニル基、シクロブチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、シクロプロピルアミノカルボニル基、N-シクロプロピル-N-メチルアミノカルボニル基、N-シクロブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

【0016】本発明の前記一般式(II)において、 R^2 、 R^3 及び R^4 で示されるアルカンスルホニル基は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基で置換されたスルホニル基を表し、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、n-プロパンスルホニル基、イソプロパンスルホニル基、n-ブタンスルホニル基、n-ヘキサンスルホニル等を挙げができる。又、アリールカルボニル基は、前記のアリール基にカルボニル基

が置換した基を表し、例えば、ベンゾイル基、(ピリジン-2-イル)カルボニル基、(ピラジン-2-イル)カルボニル基、(ピリミジン-2-イル)カルボニル基、(フラン-2-イル)カルボニル基、テノイル基、(ピロール-1-イル)カルボニル基、(ピラゾール-1-イル)カルボニル基、(イミダゾール-1-イル)カルボニル基、(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)カルボニル基、(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)カルボニル基、(テトラゾール-5-イル)カルボニル基、(オキサゾール-2-イル)カルボニル基、(チアゾール-2-イル)カルボニル基、(ナフタレン-1-イル)カルボニル基、(ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)カルボニル基、(ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)カルボニル基、(インドール-1-イル)カルボニル基、(ベンゾイミダゾール-1-イル)カルボニル基、(ベンゾトリアゾール-1-イル)カルボニル基、(ベンゾオキサゾール-2-イル)カルボニル基、(ベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル基等を挙げることができ、アリールオキシ基としては、例えば、フェノキシ基、(ピリジン-2-イル)オキシ基、(ピラジン-2-イル)オキシ基、(ピリミジン-2-イル)オキシ基、(フラン-2-イル)オキシ基、(チオフェン-2-イル)オキシ基、(ピロール-2-イル)オキシ基、(ピラゾール-5-イル)オキシ基、(イミダゾール-5-イル)オキシ基、(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)オキシ基、(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)オキシ基、(テトラゾール-5-イル)オキシ基、(オキサゾール-2-イル)オキシ基、(チアゾール-2-イル)オキシ基、(ナフタレン-1-イル)オキシ基、(ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)オキシ基、(ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)オキシ基、(インドール-4-イル)オキシ基、(ベンゾイミダゾール-4-イル)オキシ基、(ベンゾトリアゾール-4-イル)オキシ基、(ベンゾオキサゾール-2-イル)オキシ基、(ベンゾチアゾール-2-イル)オキシ基等を挙げができる。

【0017】本発明の前記一般式(II)において、R²、R³及びR⁴で示される環構成原子としてヘテロ原子を含むシクロアルキルオキシ基としては、例えば、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ビペリジルオキシ基、ホモビペリジルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフラニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、チエタニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基、テトラヒドロチオフェニルオキシ基、オキサゾリジニルオキシ基、チアゾリジニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、1-オキシドチオモルホリニルオキシ基、ホモビペラジニルオキシ基、3-アザビシクロ[3.3.0]オクタニルオキシ基、3, 7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクタニル基等を挙げることができる。

シクロ[3.3.0]オクタニルオキシ基等を挙げることができ、飽和複素環基としては、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、チエタニル基、テトラヒドロチオフェニル基、テトラヒドロチオピラニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1-オキシドチオモルホリニル基、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル基、ホモビペリジル基、ホモビペラジニル基、3-アザビシクロ[3.3.0]オクタニル基、3, 7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクタニル基等を挙げることができ、又、アリール基を縮合した飽和複素環基としては、例えば、インドリニル基、イソインドリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-2-イル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-イル基等を挙げができる。

【0018】又、本発明の前記一般式(II)において、R²、R³及びR⁴の任意の二つが一緒になってベンゼン環と共に炭化水素縮合環を形成する場合の縮合環基としては、例えば、インダン-5-イル基、1-インダノン-5-イル基、インデン-5-イル基、インデン-6-イル基、1-インダノン-6-イル基、2-インダノン-5-イル基、1, 3-インダンジオン-5-イル基、ナフタレン-2-イル基、1(2H)-ナフタレノン-6-イル基、1(2H)-ナフタレノン-7-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレノン-6-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレノン-7-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフタレノン-7-イル基、1, 2-ナフトキノン-6-イル基、1, 2-ナフトキノン-7-イル基、1, 4-ナフトキノン-6-イル基、フルオレン-2-イル基、フルオレン-3-イル基、フルオレノン-2-イル基、フルオレノン-3-イル基、アントラセン-1-イル基、アントラセン-2-イル基等を挙げができる。

【0019】本発明の前記一般式(II)において、ある官能基について「置換されていてもよい」という場合には、その置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なっていてもよい。このような置換基としては、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハログン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、アルコキカルボニル基、アルコキシアルキル基、アルコキカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基、ヒドロキシアルカノイ

ル基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシアルカノイ
ル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジルオキシア
ルカノイル基、アルキルアミノアルコキシ基、ジアルキ
ルアミノアルキルチオ基、ジアルキルアミノアルコキ
基、アルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアル
キル基、ハロゲノアルキル基、オキソ基、ヒドロキシ
ミノ基、アルコキシイミノ基、アリールオキシイミノ
基、カルボキシル基、アルカノイル基、アルカノイルア
ルキル基、カルバモイル基、アリール基、アラルキル
基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、アルキル
アミノカルボニルアルキル基、アルカンスルホニルアミ
ノアルキル基等を挙げることができる。

【0020】本発明の前記一般式(III)において、ある官能基について「置換されていてもよい」という場合には、その置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なっていてもよい。このような置換基としては、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アリールオキシイミノ基、カルボキシル基、アルカノイル基、カルバモイル基等を挙げることができる。

【0021】本発明のジチオカルバミド酸誘導体は、オキサゾリジン環内に1個の不斉炭素を有しており、置換基の種類に応じて更に1個以上の不斉炭素を有する場合がある。本発明化合物に存在する不斉炭素は、それぞれ独立に(R)又は(S)配置を取ることができ、1個以上の不斉炭素に基づく光学異性体やジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

【0022】本発明のジチオカルバミド酸誘導体は、所

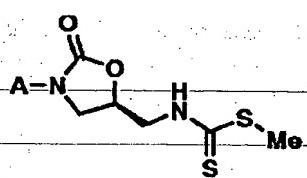
望により塩、好ましくは薬理学的に許容しうる塩に変換することができ、又、生成した塩から遊離形態の化合物に変換することもできる。本発明の化合物の塩としては、酸付加塩又はアルカリ付加塩が挙げられ、酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩もしくは磷酸塩等の鉄酸塩、又は、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マンデル酸塩、10-カントラヒドロフラン-2-カルボン酸塩もしくは2-ヒドロキシグルタル酸塩等の有機酸塩を用いることができる。又、アルカリ付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩もしくはアンモニウム塩等の無機アルカリ塩、又は、エタノールアミン塩、N,N-ジアルキルエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ピペリジン塩、ピペラジン塩、モルホリン塩もしくはチオモルホリン塩等の有機塩基の塩を用いることができる。

【0023】本発明のジチオカルバミド酸誘導体又はその塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、又、任意の水和物又は溶媒和物として存在することができるが、これらの結晶形、水和物及び溶媒和物並びにそれらの混合物も本発明の範囲に包含される。

【0024】本発明の好ましい化合物としては以下の様な化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。尚、表中の略語は次の意味を表す。Me:メチル基、Et:エチル基、n-Pr:n-プロピル基、i-Pr:イソプロピル基、n-Bu:n-ブチル基、i-Bu:イソブチル基、tert-Bu:tert-ブチル基、n-Pent:n-ペンチル基、n-Hex:n-ヘキシル基、Ph:フェニル基、Bn:ベンジル基。

【0025】

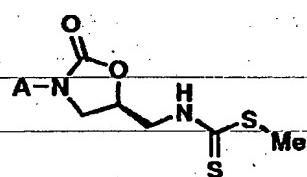
【表1】



No.	A	No.	A
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

【0026】

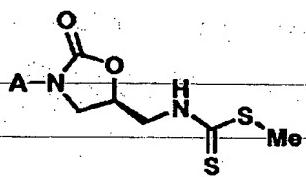
【表2】



No.	A	No.	A
27	n-BuO-	28	n-BuO-
29	n-Pento-	30	n-Pento-
31	n-Hexo-	32	n-Hexo-
33		34	
35		36	
37	Cl-	38	F ₃ C-
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

【0027】

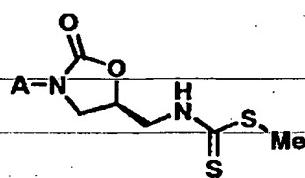
【表3】



No.	A	No.	A
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

【0028】

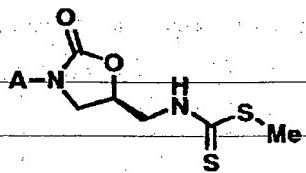
【表4】



No.	A	No.	A
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97			
99			

【0029】

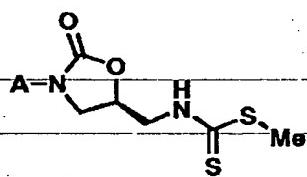
【表5】



No.	A	No.	A
101	n-Pr- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$	102	n-Pr- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5$
103	n-Bu- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$	104	n-Bu- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5$
105	Ph- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$	106	Ph- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5$
107	Bn- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$	108	Bn- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5$
109	Me- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$	110	Me- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5$
111	Et- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$	112	Et- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5$
113	n-Pr- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5)$	114	n-Pr- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5)$
115	i-Pr- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5)$	116	i-Pr- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5)$
117	n-Bu- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5)$	118	n-Bu- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5)$
119	MeO ₂ C- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5)$	120	MeO ₂ C- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5)$
121	EtO ₂ C- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5)$	122	EtO ₂ C- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5)$
123	MeO- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5)$	124	MeO- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5)$
125	MeO- $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5)$	126	MeO- $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5)$
127	MeO ₂ C- $\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5)$	128	MeO ₂ C- $\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5)$

【0030】

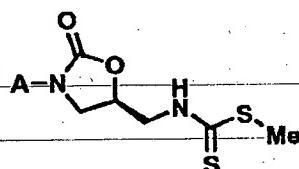
【表6】



No.	A	No.	A
129	EtO ₂ C-Substituted piperazine	130	EtO ₂ C-Substituted piperazine
131	MeO ₂ C-Substituted piperazine	132	MeO ₂ C-Substituted piperazine
133	EtO ₂ C-Substituted piperazine	134	EtO ₂ C-Substituted piperazine
135	MeO ₂ C-Substituted piperazine	136	MeO ₂ C-Substituted piperazine
137	EtO ₂ C-Substituted piperazine	138	EtO ₂ C-Substituted piperazine
139	MeO ₂ C-Substituted piperazine	140	MeO ₂ C-Substituted piperazine
141	EtO ₂ C-Substituted piperazine	142	EtO ₂ C-Substituted piperazine
143	Biphenyl	144	Biphenyl
145	4-Pyridinylphenyl ether	146	4-Pyridinylphenyl ether
147	4-Pyridinylphenyl ether	148	4-Pyridinylphenyl ether
149	2-Furanylphenyl ether	150	2-Furanylphenyl ether
151	2-Thienylphenyl ether	152	2-Thienylphenyl ether

【0031】

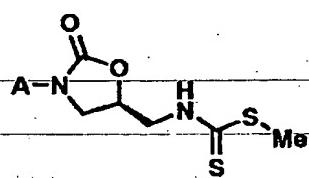
【表7】



No.	A	No.	A
153	<chem>CN(c1ccc(Oc2ccccc2)cc1)Cc3ccccc3</chem>	154	<chem>CN(c1ccc(F)cc2ccccc12)Cc3ccccc3</chem>
155	<chem>CN(CC)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	156	<chem>CN(CC)c1ccc(F)cc2ccccc12</chem>
157	<chem>CN(CCC)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	158	<chem>CN(CCC)c1ccc(F)cc2ccccc12</chem>
159	<chem>CN(CCC)C(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	160	<chem>CN(CCC)C(=O)c1ccc(F)cc2ccccc12</chem>
161	<chem>CN(COC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1)Cc3ccccc3</chem>	162	<chem>CN(COC(=O)c1ccc(F)cc2ccccc12)Cc3ccccc3</chem>
163	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1)Cc3ccccc3</chem>	164	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(F)cc2ccccc12)Cc3ccccc3</chem>
165	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1)C(O)Cc3ccccc3</chem>	166	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(F)cc2ccccc12)C(O)Cc3ccccc3</chem>
167	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1)C(O)C(O)Cc3ccccc3</chem>	168	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(F)cc2ccccc12)C(O)C(O)Cc3ccccc3</chem>
169	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1)COC(O)Cc3ccccc3</chem>	170	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(F)cc2ccccc12)COC(O)Cc3ccccc3</chem>
171	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1)COC(O)C(O)Cc3ccccc3</chem>	172	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(F)cc2ccccc12)COC(O)C(O)Cc3ccccc3</chem>
173	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1)COC(=O)Cc3ccccc3</chem>	174	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(F)cc2ccccc12)COC(=O)Cc3ccccc3</chem>
175	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1)COC(=O)COC(O)Cc3ccccc3</chem>	176	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(F)cc2ccccc12)COC(=O)COC(O)Cc3ccccc3</chem>
177	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1)COC(=O)COC(=O)Cc3ccccc3</chem>	178	<chem>CN(CCOC(=O)c1ccc(F)cc2ccccc12)COC(=O)COC(=O)Cc3ccccc3</chem>

【0032】

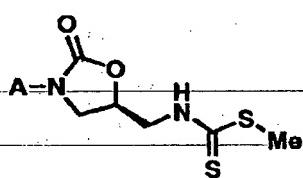
【表8】



No.	A	No.	A
179	<chem>*N1CC(Oc2ccc(*)cc2)C1</chem>	180	<chem>*N1CC(Oc2ccc(F)cc2)C1</chem>
181	<chem>*N1CC(Oc2ccc(*)cc2)C(=O)O</chem>	182	<chem>*N1CC(Oc2ccc(F)cc2)C(=O)O</chem>
183	<chem>*N1CC(Oc2ccc(*)cc2)C(=O)OC</chem>	184	<chem>*N1CC(Oc2ccc(F)cc2)C(=O)OC</chem>
185	<chem>*N1CC(Oc2ccc(*)cc2)C(=O)OC(=O)O</chem>	186	<chem>*N1CC(Oc2ccc(F)cc2)C(=O)OC(=O)O</chem>
187	<chem>*Oc1ccc(*)cc1</chem>	188	<chem>*Oc1ccc(F)cc1</chem>
189	<chem>*Sc1ccc(*)cc1</chem>	190	<chem>*Sc1ccc(F)cc1</chem>
191	<chem>*Sc1ccc(*)cc1</chem>	192	<chem>*Sc1ccc(F)cc1</chem>
193	<chem>*N#Cc1ccc(*)cc1</chem>	194	<chem>*N#Cc1ccc(F)cc1</chem>
195	<chem>*[N+](=O)[O-]c1ccc(*)cc1</chem>	196	<chem>*[N+](=O)[O-]c1ccc(F)cc1</chem>
197	<chem>*C(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	198	<chem>*C(=O)c1ccc(F)cc1</chem>
199	<chem>*c1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>	200	<chem>*c1ccc(cc1)-c2ccccc2F</chem>
201	<chem>*c1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>	202	<chem>*c1ccc(cc1)-c2ccccc2F</chem>
203	<chem>*C=Cc1ccc(*)cc1</chem>	204	<chem>*C=Cc1ccc(F)cc1</chem>
205	<chem>*C#Cc1ccc(*)cc1</chem>	206	<chem>*C#Cc1ccc(F)cc1</chem>

【0033】

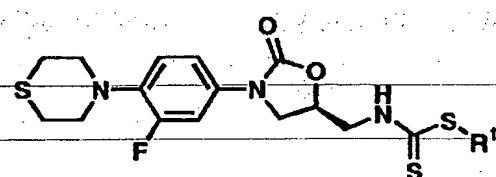
【表9】



No.	A	No.	A
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229			

【0034】

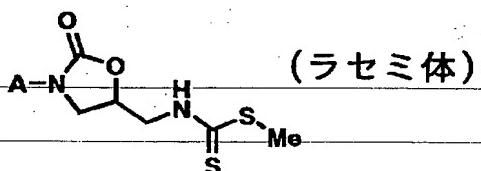
【表10】



No.	R ¹	No.	R ¹
230	Et	231	n-Pr
232	i-Pr	233	n-Bu
234	i-Bu	235	tert-Bu
236	n-Pent	237	n-Hex
238		239	
240		241	
242		243	
244		245	
246		247	
248		249	
250		251	
252		253	
254		255	

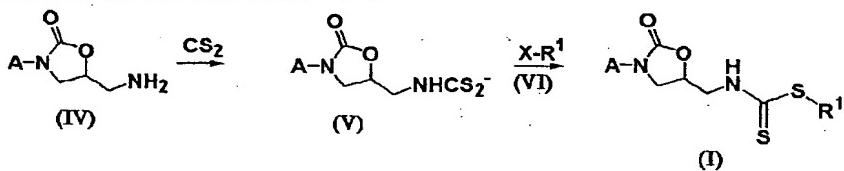
【0035】

【表11】



No.	A	No.	A
256		257	
258		259	
260		261	
262		263	
264		265	
266		267	
268		269	
270			

【0036】本発明の前記一般式(I)で示されるジチオカルバミド酸誘導体は、例えば、以下に記載する方法により製造することができるが、当該化合物の製造方法はこれらの方法に限定されるわけではない。尚、下記の製造方法では、前記一般式(I)で示される化合物について具体的に説明するが、これらの製造方法中に前記一般式(II)及び(III)で示される化合物が含まれていることは自明である。更に、本明細書の実施例には、本発明のジチオカルバミド酸誘導体の代表的化合物についての、具体的かつ詳細な製造方法が説明されている。



(式中、R¹及びAは前述と同意義を表し、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基を表す。)即ち、本発明化合物の製造方法として、一般式(IV)で示される化合物を原料として、塩基の存在下、無溶媒あるいは溶媒中二硫化炭素を反応させ、一般式(V)で示される化合物となし、更に化合物(V)に一般式(VI)で示されるアルキル化剤

従って、下記の一般的説明及び実施例の具体的説明を参考しつつ、原料化合物、反応試薬及び反応条件などを適宜選択し、必要に応じてこれらの方法に適切な修飾ないしは改変を加えることによって、当業者は、前記一般式(I)に包含される本発明の化合物をいずれも容易に製造可能である。

【0037】本発明化合物は、例えば、以下の方法で製造することができる。

【化7】

を、塩基の存在下あるいは非存在下、無溶媒あるいは溶媒中で反応させることにより製造することができる。

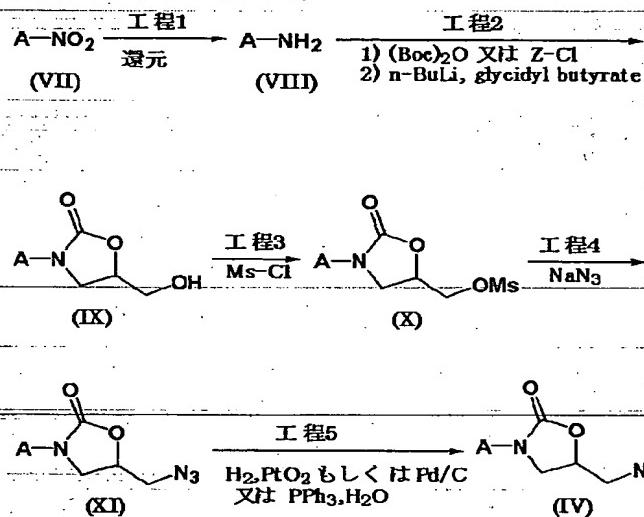
【0038】本製造方法において使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン等の有機

塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。使用される溶媒は、それ自体反応において不活性であって、かつ反応を阻害しないものであればいかなるものでもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラメチレンスルホン、テトラメチレンスルホキシド、ヘキサメチルホスフォリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等

の有機塩基系溶媒、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、あるいはこれらの混合溶媒等が挙げられ、いずれの反応も氷冷下から200°Cまでの範囲で行われる。

【0039】本発明化合物の製造方法において、原料となる一般式(IV)で示される化合物の一部は、特開平8-73455号公報やJournal of Medicinal Chemistry, 39巻, 673頁及び680頁(1996年)等に製造方法等が既に開示されている公知化合物である。尚、一部新規な化合物については、例えば、以下の方法で製造することができ、その製造方法の詳細については参考例に記載した。

【化8】



(式中、Aは前述と同意義を、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を、Zはベンジルオキシカルボニル基を、Msはメタンスルホニル基を、Phはフェニル基を表す。)

【0040】工程1においては、一般式(VII)の化合物を適当な還元方法、例えば、酸化白金、ラネーニッケル、パラジウム炭素等の触媒を用いた水素化還元法、鉄粉と塩酸、酢酸等を用いた還元法等の方法でニトロ基を還元して、一般式(VIII)の化合物を得ることができる。

【0041】工程2においては、一般式(VIII)の化合物をメタノール、テトラヒドロフラン等の適当な有機溶媒を用い、二炭酸ジ-tert-ブチルでウレタン化するか、水又はアセトン、メタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒を用い、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルクロリドを用いてウレタン化した後、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の適当な非プロトン性有機溶媒中、-78°Cから溶媒の加熱還流温度までの範囲で、n-ブチルリチウム等の塩基で処理し、次いでグリシルブチレートを反応させることにより、一般

式(IX)の化合物を得ることができる。

【0042】工程3においては、一般式(IX)の化合物をメタンスルホニルクロリドを用いて、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、一般式(X)の化合物を得ることができる。

【0043】工程4においては、一般式(X)の化合物をアジ化ナトリウムを用いて、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、一般式(XI)の化合物を得ることができる。

【0044】又、一般式(X)の化合物において、置換されていてもよいフェニル基Aに置換する官能基の種類によっては、一般式(XI)の化合物内における置換基の変換も可能である。一般式(XI)内での置換基変換の一例を挙げると、例えば、Aが保護された窒素原子で置換されている置換フェニル基の場合、工程4のアジド化反応を行った後、保護された窒素原子の脱保護反応を行い、次いで脱保護アミノ基に適当なアルキル化反応、アシリ化反応、ウレタン化反応等を行うことができる。脱

保護反応は、窒素原子の保護基の種類に応じて種々の方
法により行うことができる。例えば、保護基がアシル基
等のようなアミド型保護基の場合には、酸又は塩基を用
いた加水分解反応により脱保護し製造することができ
る。アミドの加水分解反応はそれ自体公知の方法で、酸
性加水分解には塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸を
用いることができ、塩基性加水分解には水酸化ナトリウム、
水酸化カリウム等の塩基を用いることができる。これら
の酸又は塩基は水溶液として用いることもできる
が、メタノール、エタノール、n-ブタノール、sec-ブタ
ノール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒、ジエ
チルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロ
フラン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等
のエステル系溶媒等の有機溶媒中や含水有機溶媒中で行
うともできる。又、窒素原子の保護基が低級アルコキ
シカルボニル基のようなウレタン型保護基の場合には、
無溶媒、あるいは酢酸、酢酸エチル、1, 4-ジオキサン、
水、メタノール、エタノール又はこれらの混合溶媒
中、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等の酸
で処理することにより脱保護し、製造することができる。

【0045】脱保護されたアミノ基のアルキル化反応
は、塩基の存在下あるいは非存在下、適当な試薬とし
て、例えば、ハロゲン化アルキルやアルカンスルホネ
ート等によるアルキル化反応、あるいはアクリル酸エステ
ルによるマイケル付加反応等により行われる。その他
に、塩基の存在下、ハロゲン化アシル等によるアシル化
反応、又はクロロ炭酸アルキル等によるウレタン化反応
等を行うことにより、一般式(XI)の化合物を得ること
ができる。

【0046】工程5においては、一般式(XI)の化合物
を適当な還元方法、例えば、酸化白金、パラジウム炭素
等の触媒を用いた水素化還元法、あるいはトリフェニル
ホスフィン及び水を用いた方法でアシド基を還元して、
一般式(IV)で示される化合物を得ることができる。

【0047】本発明の医薬は、前記一般式(I)で示さ
れるジチオカルバミド酸誘導体又はその塩を有効成分と
して含むことを特徴としている。本発明の医薬の有効成
分としては、遊離形態の上記化合物及び生理学的に許容
しうる塩、並びにそれらの溶媒和物又はそれらの水和物
からなる群から選ばれる物質を用いることができ、2種
以上の物質を組み合わせて用いてもよい。本発明の医薬
としては、上記物質自体をそのまま用いてもよいが、通常
は、有効成分である上記物質と、1種又は2種以上の
製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態として提供され
ることが望ましい。

【0048】医薬組成物の形態は特に限定されないが、
例えば、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シ
ロップ剤などの経口投与剤、あるいは注射剤、坐剤、点
眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、経皮粘膜吸収剤、吸入剤又は

外皮用剤などの非経口投与剤として調整することが可能
である。これらの製剤は、薬理学的、製剤学的に許容し
うる添加剤を加え、常法により製造することができる。
即ち経口投与剤及び坐剤にあっては、賦形剤(乳糖、D
-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等)
、崩壊剤(カルボキシメチルセルロース、カルボ
キシメチルセルロースカルシウム等)、結合剤(ヒドロ
キシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ
ルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(ステア
リン酸マグネシウム、タルク等)、コーティング剤(ヒ
ドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン
等)、可塑剤(ポリエチレングリコール等)、基剤(ポ
リエチレングリコール、ハードファット等)等の製剤用
成分が、注射剤、点眼剤、点耳剤にあっては水性あるいは
用時溶解型剤型を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤
(注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール
等)、pH調節剤(無機又は有機の酸あるいは塩基)、
等張化剤(食塩、ブドウ糖、グリセリン等)、安定化剤
等の製剤用成分が、又、眼軟膏剤、外皮用剤にあって
は、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤用成
分(白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、流動バ
ラフィン、綿布等)が使用される。

【0049】本発明の医薬は、例えば、抗菌剤又は抗真
菌剤としてヒトを含む哺乳類の感染症の治療又は予防の
ために投与することができる。本発明の医薬の投与量は
特に限定されず、病原菌の種類、患者の年齢、体重、疾
患の重篤度などに応じて適宜の投与量を選択するこ
ができる。通常成人の場合、1日量として、経口投与
で10~2000mg程度、非経口投与で1~1000mg
程度を1日1回ないしは数回に分けて投与するこ
ができる。もっとも、治療又は予防の目的、感染の部位や病
原菌の種類、患者の年齢や症状などに応じて、適宜増減
することが望ましい。

【0050】

【実施例】以下、本発明を参考例及び実施例によ
つて説明するが、本発明の範囲はこれらの例に限定される
ものではない。尚、表中の略語は次の意味を表す。Me: メチ
ル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基、n-Bu: n-ブ
チル基、Boc: tert-ブトキカルボニル基、Z: ベンジ
ルオキカルボニル基、Ms: メタンスルホニル基、Bn:
ベンジル基。

【0051】参考例1

N-tert-ブトキカルボニル-4-ビペリジノール
4-ビペリジノール50.0gの無水テトラヒドロフラ
ン250ml懸濁液に氷冷攪拌下、二炭酸ジ-tert-ブチ
ル125mlを加え30分間攪拌した。溶媒を減圧留去
し、淡黄色液体120.5gを得た。
NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H, s), 1.47-1.5
0(2H, m), 1.81-1.87(2H, m), 3.01-3.10(2H, m), 3.73-3.87
(3H, m)

IRスペクトル レ (liq.) cm^{-1} : 1698, 3684
マススペクトル (m/z) : 201 (M⁺)

【0052】参考例1と同様にして参考例2の化合物を得た。

【0053】参考例2

N-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジノール

性状：黄色液体

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm : 1.37 (9H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 5.50 (1H, d, J=6Hz)

IRスペクトル レ (liq.) cm^{-1} : 1678, 3416

【0054】参考例3

N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン

60%水素化ナトリウム8.77gの無水N,N-ジメチルホルムアミド300ml懸濁液に室温攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノール49.0gの無水N,N-ジメチルホルムアミド190ml溶液を加えた後、ヨウ化メチル30.4mlを滴下し5時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘプタン=1:2→1:1）で精製し、無色液体44.1gを得た。

NMRスペクトル (CDCl₃) δ ppm : 1.45-1.55 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.70-3.80 (2H, m)

IRスペクトル レ (liq.) cm^{-1} : 1698

マススペクトル (m/z) : 215 (M⁺)

【0055】参考例4

N-tert-ブトキシカルボニル-3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン

60%水素化ナトリウム0.25gの無水N,N-ジメチルホルムアミド5ml懸濁液に室温攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジノール1.00gの無水N,N-ジメチルホルムアミド3ml溶液を加えた後、2-メトキシエチルメタンスルホネート0.98gの無水N,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液を滴下し4時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘプタン=1:3）で精製し、無色液体0.67gを得た。

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm : 1.37 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 3.46-3.49 (2H, m), 3.64 (2H, dd, J=9, 4Hz), 3.98 (2H, dd, J=9, 6.5Hz), 4.21-4.26 (1H, m)

IRスペクトル レ (liq.) cm^{-1} : 1706

【0056】参考例5

4-メトキシピペリジン・塩酸塩9%塩化水素酢酸エチル溶液220mlに氷冷攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン4.3.9gの酢酸エチル220ml溶液を加えた後、2.5時間攪拌した。析出結晶を沪取し、無色結晶29.1gを得た。

NMRスペクトル (CDCl₃) δ ppm : 1.95-2.05 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 3.15-3.30 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.50-3.60 (1H, m)

IRスペクトル レ (liq.) cm^{-1} : 3448

マススペクトル (m/z) : 115 (M⁺)

【0057】参考例5と同様にして参考例6の化合物を得た。

【0058】参考例6

3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン・塩酸塩

性状：淡黄色液体

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm : 3.26 (3H, s), 3.43 (2H, t, J=4.5Hz), 3.54 (2H, t, J=4.5Hz), 3.75-3.80 (2H, m), 4.05-4.10 (2H, m), 4.35-4.40 (1H, m)

IRスペクトル レ (liq.) cm^{-1} : 3436

マススペクトル (m/z) : 131 (M⁺)

【0059】参考例7

3-フルオロ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ニトロベンゼン

3,4-ジフルオロニトロベンゼン15.0gとN,N-ジメチソプロビルエチルアミン41mlの無水アセトニトリル150ml溶液に4-メトキシピペリジン・塩酸塩15.8gを加え5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣に水及び10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去して黄褐色液体24.1gを得た。

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm : 1.54-1.62 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.38-3.46 (1H, m), 3.49-3.57 (2H, m), 7.16 (1H, t, J=8.5Hz), 7.95 (1H, dd, J=14, 3Hz), 7.97 (1H, dd, J=8.5, 3Hz)

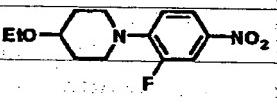
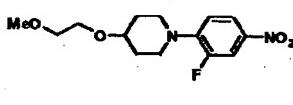
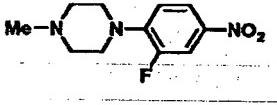
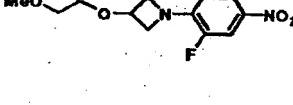
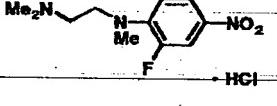
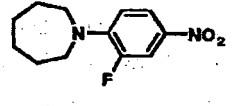
IRスペクトル レ (liq.) cm^{-1} : 1336, 1518

マススペクトル (m/z) : 254 (M⁺)

【0060】参考例7と同様にして参考例8から20の化合物を得た。

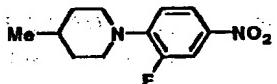
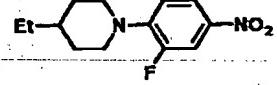
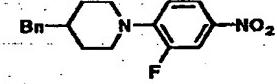
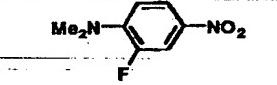
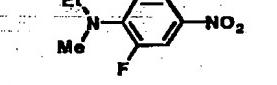
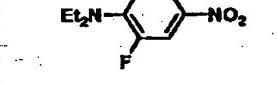
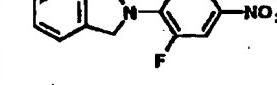
【0061】

【表12】

参考例	構造式	物性[再結晶溶媒]
8		黄色針状晶[iso-PrOH] mp, 62~63°C 元素分析值 C ₁₃ H ₁₇ FN ₂ O ₂ 理論値 C, 58.20; H, 6.39; N, 10.44 実験値 C, 58.10; H, 6.60; N, 10.45
9		黄色結晶[iso-Pr ₂ O-n-Heptane] mp, 58.5~59.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₉ FN ₂ O ₄ 理論値 C, 56.37; H, 6.42; N, 9.39 実験値 C, 56.36; H, 6.54; N, 9.34
10		黃褐色プリズム状晶[iso-Pr ₂ O] mp, 68~68.5°C 元素分析値 C ₁₁ H ₁₄ FN ₃ O ₂ 理論値 C, 55.22; H, 5.90; N, 17.56 実験値 C, 55.24; H, 5.71; N, 17.63
11		黄色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 3.27(3H,s), 3.47(2H,t,J=4.5Hz), 3.56(2H,t,J=4.5Hz), 3.95~4.00(2H,m), 4.35~4.40(2H,m), 4.45~4.50(1H,m), 6.57(1H,t,J=9Hz), 7.89(1H,dd,J=13,2.5Hz), 7.93(1H,dd,J=9,2.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1326, 1532 MS(m/z): 270(M ⁺)
12		黄色結晶[EtOH] mp, 193~194°C 元素分析値 C ₁₁ H ₁₆ FN ₂ O ₂ ·HCl 理論値 C, 47.57; H, 6.17; N, 15.13 実験値 C, 47.30; H, 5.89; N, 15.08
13		黄褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.50~1.60(4H,m), 1.70~1.85(4H,m), 3.55~3.65(4H,m), 6.96(1H,t,J=9Hz), 7.88(1H,dd,J=16,3Hz), 7.90(1H,dd,J=9,3Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1324, 1522 MS(m/z): 238(M ⁺)

【0062】

【表13】

参考例		物性[再結晶溶媒]
14		黄褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.95(3H,d,J=6Hz), 1.20-1.35(2H,m), 1.55-1.65(1H,m), 1.65-1.80(2H,m), 2.85-3.00(2H,m), 3.60-3.75(2H,m), 7.13(1H,t,J=9Hz), 7.93(1H,dd,J=13.5,2.5Hz), 7.97(1H,dd,J=9,2.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1334, 1512 MS(m/z): 238(M ⁺)
15		黄褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.93(3H,t,J=7.5Hz), 1.25-1.45(5H,m), 1.82(2H,d,J=5.5Hz), 2.86(2H,t,J=12Hz), 3.71(2H,d,J=12Hz), 6.91(1H,t,J=9Hz), 7.88(1H,dd,J=13.5,2.5Hz), 7.96(1H,dd,J=9,2.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1338, 1518 MS(m/z): 252(M ⁺)
16		黄色板状晶[iso-PrOH] mp. 109.5~111.5°C 元素分析值 C ₁₈ H ₁₈ FN ₂ O ₂ 理論値 C,68.77; H,6.09; N,8.91 実験値 C,68.77; H,6.03; N,8.84
17		黄色針状晶[iso-PrOH] mp. 95~96°C 元素分析值 C ₈ H ₉ FN ₂ O ₂ 理論値 C,52.17; H,4.93; N,15.21 実験値 C,51.93; H,4.72; N,15.21
18		黄色針状晶[n-Heptane] mp. 40~41°C 元素分析值 C ₉ H ₁₁ FN ₂ O ₂ 理論値 C,54.54; H,5.59; N,14.13 実験値 C,54.26; H,5.76; N,14.19
19		黄色プリズム状晶[n-Heptane] mp. 49.5~50.5°C 元素分析值 C ₁₀ H ₁₃ FN ₂ O ₂ 理論値 C,56.60; H,6.17; N,13.20 実験値 C,56.41; H,6.01; N,13.06
20		黄色結晶[Acetone] mp. 200~202°C 元素分析值 C ₁₄ H ₁₁ FN ₂ O ₂ 理論値 C,65.11; H,4.29; N,10.85 実験値 C,65.25; H,4.09; N,10.85

【0063】参考例21

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロニトロベンゼン
6.0%水素化ナトリウム1.38gの無水テトラヒドロフラン10ml懸濁液に、氷冷攪拌下、2-ジメチルアミノエタノール3.50mlの無水テトラヒドロフラン10ml溶液を滴下した。同温で30分間攪拌した後、3.4-ジフルオロニトロベンゼン5.00gの無水テトラヒドロフラン30ml溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を氷水に加えた後、水層を酢酸エチルで抽出

した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール=1:0:1）で精製し、黄褐色液体7.60gを得た。
NMRスペクトル(CDCl₃) δ ppm: 2.36(6H,s), 2.82(2H,t, J=5.5Hz), 4.24(2H,t, J=5.5Hz), 7.05(1H,t, J=9Hz), 8.0(1H,dd, J=10.5, 2.5Hz), 8.05(1H,dd, J=9, 2.5Hz)
IRスペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 1348, 1526
マススペクトル(m/z): 228(M⁺)
【0064】参考例21と同様にして参考例22から2

9の化合物を得た。

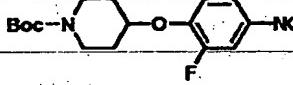
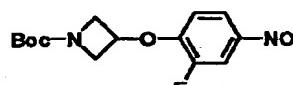
【0065】

【表14】

参考例		物性[再結晶溶媒]
22		褐色液体 NMR(DMSO-d6) δ ppm: 0.99(3H,t,J=7.5Hz), 1.77(2H,sex,J=7.5Hz), 4.09(2H,t,J=7.5Hz), 7.13(2H,d,J=9Hz), 8.18(2H,d,J=9Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1342, 1514 MS(m/z): 181(M ⁺)
23		褐色液体 NMR(CDCl₃) δ ppm: 7.07(1H,dd,J=9.8Hz), 7.35~7.45(2H,m), 8.05(1H,dt,J=10.2.5Hz), 8.13(1H,dd,10.2.5Hz), 8.49(1H,d,J=3Hz), 8.53(1H,dd,J=4.5,1Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1352, 1530 MS(m/z): 234(M ⁺)
24		黄色針状晶[iso-Pr₂O] mp.62.5~63°C 元素分析值 C₉H₁₀FNO₄ 理論値 C.50.24; H.4.68; N.6.51 実験値 C.50.18; H.4.54; N.6.50
25		黄褐色液体 NMR(DMSO-d6) δ ppm: 1.91(2H,quin,J=6.5Hz), 2.15(6H,s), 2.37(2H,t,J=6.5Hz), 4.25(2H,t,J=6.5Hz), 7.40(1H,t,J=9Hz), 8.07~8.13(2H,m) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1348, 1526 MS(m/z): 242(M ⁺)
26		黄褐色液体 NMR(DMSO-d6) δ ppm: 1.55(2H,quin,J=7Hz), 1.79(2H,quin,J=7Hz), 2.12(6H,s), 2.25(2H,t,J=7Hz), 4.23(2H,t,J=7Hz), 7.40(1H,t,J=9Hz), 8.06~8.13(2H,m) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1346, 1528 MS(m/z): 256(M ⁺)
27		黄色結晶[EtOH] mp.170~172°C 元素分析值 C₁₀H₁₃FN₂O₂S·HCl 理論値 C.42.78; H.5.03; N.9.98 実験値 C.42.60; H.4.92; N.9.93

【0066】

【表15】

参考例		物性[再結晶溶媒]
28		淡黄色柱状晶[iso-PrOH] mp, 91.5~93°C 元素分析值 C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ O ₅ 理論値 C, 56.46; H, 6.22; N, 8.23 実験値 C, 56.36; H, 6.34; N, 8.29
29		淡黄色針状晶[EtOH] mp, 117~117.5°C 元素分析值 C ₁₄ H ₁₇ FN ₂ O ₅ 理論値 C, 53.84; H, 5.49; N, 8.97 実験値 C, 53.73; H, 5.44; N, 8.97

【0067】参考例30

3-(2-メトキシエトキシ)-4-(モルホリン-4-イル)ニトロベンゼン

60%水素化ナトリウム4.80gの無水N,N-ジメチルホルムアミド180ml懸濁液に室温下、2-メトキシエタノール6.90mlを滴下した後、3-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル)ニトロベンゼン18.0gを加え、室温下、2時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した結晶を沪取し黄褐色結晶19.7gを得た。イソプロパノールから再結晶して、融点109~110°Cの黄色針状晶を得た。

元素分析値 C₁₃H₁₈N₂O₅

理論値 C, 55.31; H, 6.43; N, 9.92

実験値 C, 55.23; H, 6.29; N, 9.98

【0068】参考例30と同様にして参考例31の化合物を得た。

【0069】参考例31

4-(モルホリン-4-イル)-3-n-プロポキシニトロベンゼン

性状 黄色プリズム状晶(再結晶溶媒: Et₂O)

融点 110~111°C

元素分析値 C₁₃H₁₈N₂O₄

理論値 C, 58.63; H, 6.81; N, 10.52

実験値 C, 58.62; H, 6.90; N, 10.53

【0070】参考例32

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロアミリン

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロニトロベンゼン2.00gと酸化白金0.02gのメタノール懸濁液を、常温で水素圧2kg/cm²下1.5時間接触還元を行った。触媒を沪去後、沪液を減圧濃縮し黄褐色液体1.78gを得た。

NMRスペクトル(DMSO-d₆) δ ppm: 2.20(6H, s), 2.56(2H, t, J=6Hz), 3.93(2H, t, J=6Hz), 4.82(2H, br-s), 6.28(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 6.41(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz), 6.82(1H, t, J=9Hz)

I Rスペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 3352

マススペクトル (m/z): 198(M⁺)

【0071】参考例32と同様にして参考例33から5の化合物を得た。

【0072】

【表16】

参考例		物性[再結晶溶媒]
		黒色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.49-1.59(2H,m), 1.86-1.94(2H,m), 2.59-2.67(2H,m), 2.97-3.04(2H,m), 3.22-3.29(1H,m), 3.25(3H,s), 4.83(2H,br-s), 6.29(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.33(1H,dd,J=14.5,2.5Hz), 6.75(1H,t,J=8.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3360, 3448 MS(m/z): 224(M ⁺)
33		黒褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.11(3H,t,J=7.5Hz), 1.50-1.60(2H,m), 1.85-1.95(2H,m), 2.60-2.70(2H,m), 2.95-3.05(2H,m), 3.30-3.40(1H,m), 3.47(2H,q,J=7.5Hz), 4.83(2H,br-s), 6.30(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.30(1H,dd,J=14.5,2.5Hz), 6.75(1H,dd,J=9.5,8.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3360, 3456 MS(m/z): 238(M ⁺)
34		褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.50-1.60(2H,m), 1.85-1.95(2H,m), 2.60-2.65(2H,m), 2.95-3.05(2H,m), 3.26(3H,s), 3.35-3.40(1H,m), 3.44(2H,t,J=5Hz), 3.54(2H,t,J=5Hz), 4.83(2H,br-s), 6.28(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.32(1H,dd,J=14.5,2.5Hz), 6.75(1H,t,J=8.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3364, 3464 MS(m/z): 268(M ⁺)
35		茶褐色プリズム状晶[iso-Pr ₂ O] mp, 87~88°C 元素分析値 C ₁₁ H ₁₈ FN ₃ 理論値 C, 63.13; H, 7.71; N, 20.08 実験値 C, 63.10; H, 7.46; N, 20.08
36		

【0073】

【表17】

参考例		物性[再結晶溶媒]
37		黒紫色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.50-1.65(4H,m), 1.65-1.75(4H,m), 3.07(4H,t,J=6Hz), 4.70(2H,br-s), 6.26(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.31(1H,dd,J=14.5,2.5Hz), 6.71(1H,t,J=8.5Hz), IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3224, 3356 MS(m/z): 208(M ⁺)
38		黒色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.93(3H,d,J=6.5Hz), 1.20-1.30(2H,m), 1.35-1.50(1H,m), 1.60-1.70(2H,m), 2.45-2.60(2H,m), 3.00-3.10(2H,m), 4.81(2H,br-s), 6.28(1H,dd,J=9,2.5Hz), 6.32(1H,dd,J=14.5,2.5Hz), 6.74(1H,t,J=9Hz), IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3224, 3356, 3464 MS(m/z): 208(M ⁺)
39		黒色液体 NMR(CDCl ₃) δ ppm: 0.91(3H,t,J=7.5Hz), 1.15-1.30(1H,m), 1.32(2H,quin,J=7.5Hz), 1.38(1H,dd,J=12.4Hz), 1.43(1H,dd,J=12.4Hz), 1.76(2H,d,J=4Hz), 2.56(2H,td,J=1.5,2Hz), 3.26(2H,d,J=11.5Hz), 3.34(2H,br-s), 6.39(1H,dd,J=9,2.5Hz), 6.42(1H,d,J=13.5,2.5Hz), 6.82(1H,t,J=9Hz), IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3352, 3464 MS(m/z): 222(M ⁺)
40		褐色結晶[DMF-H ₂ O] mp. 92~93.5°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ 理論値 C, 76.02; H, 7.44; N, 9.85 実験値 C, 75.88; H, 7.43; N, 9.82
41		黒色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 3.25(3H,s), 3.40-3.45(4H,m), 3.50(2H,t,J=4.5Hz), 3.90-4.00(2H,m), 4.25-4.35(1H,m), 4.61(2H,br-s), 6.25-6.35(3H,m) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3360, 3430 MS(m/z): 240(M ⁺)

【0074】

【表18】

参考例		物性[再結晶溶媒]
42		<p>黑色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.99(3H,t,J=7.5Hz), 1.72(2H,sex,J=7.5Hz), 2.82(4H,t,J=5Hz), 3.67(4H,t,J=5Hz), 3.83(2H,t,J=7.5Hz), 4.59(2H,br-s), 6.09(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.23(1H,d,J=2.5Hz), 6.59(1H,d,J=8.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 3356, 3448</p> <p>MS(m/z): 236(M⁺)</p>
43		<p>淡紫色結晶[iso-PrOH-n-Hexane] mp, 91.5~92°C</p> <p>元素分析値 C₁₃H₂₀N₂O₃ 理論値 C,61.88;H,7.99;N,11.10 実験値 C,61.72;H,7.93;N,11.05</p>
44		<p>淡褐色結晶[EtOH] mp, 193~195°C</p> <p>元素分析値 C₁₁H₉FN₂O·2HCl 理論値 C,47.67;H,4.00;N,10.11 実験値 C,47.70;H,3.83;N,10.12</p>
45		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.94(3H,t,J=7.5Hz), 1.65(2H,sex,J=7.5Hz), 3.77(2H,t,J=7.5Hz), 4.46(2H,br-s), 6.50(2H,d,J=9Hz), 6.63(2H,d,J=9Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 3368, 3440</p> <p>MS(m/z): 151(M⁺)</p>
46		<p>黑褐色液体</p> <p>NMR(CDCl₃) δ ppm: 3.44(3H,s), 3.49(2H,br-s), 3.71(2H,t,J=5Hz), 4.10(2H,t,J=5Hz), 6.30~6.40(1H,m), 6.45(1H,dd,J=12.5,2.5Hz), 6.84(1H,t,J=8.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 3368, 3460</p> <p>MS(m/z): 185(M⁺)</p>
47		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.77(2H,quin,J=7Hz), 2.12(6H,s), 2.32(2H,t,J=7Hz), 3.88(2H,t,J=7Hz), 4.81(2H,br-s), 6.29(1H,ddd,J=9.5,2.5,1.5Hz), 6.38(1H,dd,J=13.5,2.5Hz), 6.80(1H,t,J=9.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 3216, 3360</p> <p>MS(m/z): 212(M⁺)</p>

【0075】

【表19】

参考例		物性[再結晶溶媒]
48		赤褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.50(2H,quin,J=7Hz), 1.65(2H,quin,J=7Hz), 2.11(6H,s), 2.22(2H,t,J=7Hz), 3.87(2H,t,J=7Hz), 4.80(2H,br-s), 6.29(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.39(1H,dd,J=13.5,2.5Hz), 6.80(1H,t,J=8.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3212, 3360
49		黑色液体 NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.24(6H,s), 2.43(2H,t,J=7.5Hz), 2.75(3H,s), 3.08(2H,t,J=7.5Hz), 3.54(2H,br-s), 6.35-6.45(2H,m), 6.84(1H,t,J=9Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3216, 3336 MS(m/z): 211(M ⁺)
50		赤褐色液体 NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.23(6H,s), 2.47(2H,t,J=7.5Hz), 2.85(2H,t,J=7.5Hz), 3.83(2H,br-s), 6.35-6.45(2H,m), 7.24(1H,t,J=8Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3212, 3352, 3464 MS(m/z): 214(M ⁺)
51		淡綠色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.58(6H,s), 4.79(2H,br-s), 6.30(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.33(1H,dd,J=14.2.5Hz), 6.73(1H,t,J=8.5Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 3328, 3456 MS(m/z): 154(M ⁺)
52		黑紫色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.95(3H,t,J=7.5Hz), 2.57(3H,s), 2.88(2H,q,J=7.5Hz), 4.82(2H,br-s), 6.29(1H,dd,J=9.2.5Hz), 6.32(1H,dd,J=16.2.5Hz), 6.75(1H,t,J=9Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3224, 3348 MS(m/z): 168(M ⁺)
53		灰褐色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.89(6H,t,J=7Hz), 2.91(4H,q,J=7Hz), 4.89(2H,br-s), 6.25-6.35(2H,m), 6.78(1H,t,J=9Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 3208, 3332 MS(m/z): 182(M ⁺)

【0076】

【表20】

参考例		物性[再結晶溶媒]
54		茶褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.40(9H,s), 1.45-1.55(2H,m), 1.75-1.85(2H,m), 3.05-3.20(2H,m), 3.55-3.70(2H,m), 4.05-4.15(1H,m), 4.90(2H,br-s), 6.29(1H,ddd,J=8.5,2.5,1Hz), 6.38(1H,dd,J=13.5,2.5Hz), 6.84(1H,t,J=8.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1682, 3368 MS(m/z): 310(M ⁺)
55		黄褐色プリズム状晶[iso-Pr ₂ O] mp. 85.5~86°C 元素分析值 C ₁₄ H ₁₉ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 59.56; H, 6.78; N, 9.92 実験値 C, 59.43; H, 7.06; N, 9.89
56		淡紫色板状晶[AcOEt-n-Heptane] mp. 81~82°C 元素分析值 C ₁₄ H ₁₃ FN ₂ 理論値 C, 73.66; H, 5.74; N, 12.27 実験値 C, 73.59; H, 5.49; N, 12.29

【0077】参考例57

N-ベンジルオキシカルボニル-4-(チオモルホリン-4-イル)アニリン4-(チオモルホリン-4-イル)アニリン 19.0 g の 10% 炭酸ナトリウム水溶液 190 ml と アセトン 190 ml の 混液に 氷冷攪拌下、ベンジルオキシカルボニルクロリド 21.0 ml を滴下した。室温で 3.0 分間攪拌した後、析出結晶を汎取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡褐色結晶 25.5 gを得た。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混液から再

結晶し、融点 145~146.5°C の無色針状晶を得た。

元素分析値 C₁₈H₂₀N₂O₂S

理論値 C, 65.83; H, 6.14; N, 8.53

実験値 C, 65.69; H, 6.12; N, 8.38

【0078】参考例57と同様にして参考例58から8の化合物を得た。

【0079】

【表21】

参考例		物性[再結晶溶媒]
58		淡紫色針状晶[iso-PrOH] mp.120~121°C 元素分析值 C ₁₈ H ₁₈ FN ₂ O ₂ 理論値 C.68.77;H.6.09;N.8.91 実験値 C.68.88;H.6.00;N.8.88
59		無色結晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp.107~108°C 元素分析值 C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₃ 理論値 C.67.02;H.6.47;N.7.82 実験値 C.66.90;H.6.35;N.7.73
60		淡紫色結晶[iso-PrOH] mp.123.5~125°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O ₃ 理論値 C.67.72;H.6.77;N.7.52 実験値 C.67.63;H.6.81;N.7.47
61		淡褐色針状晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp.78~78.5°C 元素分析值 C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ 理論値 C.70.15;H.6.77;N.8.18 実験値 C.70.10;H.6.77;N.8.17
62		淡紫色針状晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp.124.5~126°C 元素分析值 C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ 理論値 C.70.15;H.6.77;N.8.18 実験値 C.70.11;H.6.83;N.8.12
63		淡紫色針状晶[iso-PrOH] mp.114~115°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O ₂ 理論値 C.70.76;H.7.07;N.7.86 実験値 C.70.66;H.7.17;N.7.84
64		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp.113.5~115°C 元素分析值 C ₂₆ H ₂₇ FN ₂ O ₂ 理論値 C.74.62;H.6.50;N.6.69 実験値 C.74.51;H.6.23;N.6.68

【0080】

【表22】

参考例		物性[再結晶溶媒]
65		淡褐色結晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp, 97~98.5°C 元素分析值 C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₄ 理論値 C,65.66;H,6.76;N,6.96 実験値 C,65.59;H,6.98;N,6.96
66		無色針状品[iso-PrOH] mp, 136.5~137°C 元素分析值 C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₂ 理論値 C,66.46;H,6.46;N,12.24 実験値 C,66.50;H,6.49;N,12.14
67		淡黄色針状品[iso-Pr ₂ O] mp, 110~111°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ 理論値 C,68.09;H,7.07;N,7.56 実験値 C,67.91;H,7.01;N,7.55
68		無色針状品[Et ₂ O-iso-Pr ₂ O] mp, 79.5~80.5°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅ 理論値 C,65.27;H,6.78;N,7.25 実験値 C,65.12;H,6.67;N,7.25
69		無色針状品[iso-PrOH] mp, 67~67.5°C 元素分析值 C ₁₀ H ₁₇ NO ₂ 理論値 C,75.27;H,6.71;N,5.49 実験値 C,75.19;H,6.82;N,5.52
70		無色結晶[iso-PrOH] mp, 110~111°C 元素分析值 C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ 理論値 C,71.56;H,6.71;N,4.91 実験値 C,71.52;H,6.79;N,4.96
71		無色結晶[n-Hexane] mp, 59.5~60.5°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ 理論値 C,76.29;H,7.47;N,4.94 実験値 C,76.31;H,7.56;N,4.97

【0081】

【表23】

参考例		物性[再結晶溶媒]
72		無色結晶[iso-Pr ₂ O] mp.77.5~78°C 元素分析值 C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ 理論値 C ₁₅ .27;H ₁₆ .71;N ₅ .49 実験値 C ₁₅ .16;H ₁₆ .63;N ₅ .51
73		無色結晶[iso-Pr ₂ O] mp.84~84.5°C 元素分析值 C ₁₄ H ₁₁ F ₂ NO ₂ 理論値 C ₁₃ .88;H ₁₄ .21;N ₅ .32 実験値 C ₁₃ .09;H ₁₄ .15;N ₅ .31
74		無色針状晶[iso-Pr ₂ O] mp.123~124.5°C 元素分析值 C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 理論値 C ₁₄ .02;H ₁₄ .10;N ₄ .74 実験値 C ₁₄ .12;H ₁₄ .04;N ₄ .74
75		無色針状晶[AcOEt-n-Hexane] mp.107~108°C 元素分析值 C ₂₀ H ₁₇ NO ₃ 理論値 C ₁₉ .22;H ₁₅ .37;N ₄ .39 実験値 C ₁₉ .32;H ₁₅ .43;N ₄ .38
76		淡褐色針状晶[EtOH] mp.173~175°C 元素分析值 C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₃ ·HCl 理論値 C ₁₈ .89;H ₁₄ .30;N ₇ .47 実験値 C ₁₈ .84;H ₁₄ .26;N ₇ .45
77		無色結晶[AcOEt] mp.91~92°C 元素分析值 C ₁₇ H ₁₈ FN ₂ O ₄ 理論値 C ₁₆ .94;H ₁₆ .58;N ₄ .39 実験値 C ₁₆ .71;H ₁₅ .59;N ₄ .35
78		淡黃褐色プリズム状晶[iso-Pr ₂ O] mp.81.5~82°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ O ₃ 理論値 C ₁₇ .05;H ₁₈ .37;N ₈ .43 実験値 C ₁₆ .93;H ₁₈ .37;N ₈ .46
79		黃褐色結晶[iso-Pr ₂ O] mp.74~75°C 元素分析值 C ₁₉ H ₂₃ FN ₂ O ₃ 理論値 C ₁₈ .88;H ₁₈ .69;N ₈ .09 実験値 C ₁₈ .86;H ₁₈ .67;N ₇ .98

【0082】

【表24】

参考例		物性[再結晶溶媒]
80		赤褐色液体 NMR(DMSO-d6) δ ppm: 1.52(2H,quin,J=7Hz), 1.70(2H,quin,J=7Hz), 2.11(6H,s), 2.23(2H,t,J=7Hz), 3.99(2H,t,J=7Hz), 5.14(2H,s), 7.06(1H,t,J=9Hz), 7.14(1H,dd,J=9,1Hz), 7.30-7.42(6H,m), 9.62(1H,br-s) IR ν(liq.) cm⁻¹: 1730
81		褐色液体 NMR(CDCl3) δ ppm: 2.25(6H,s), 2.47(2H,t,J=7.5Hz), 2.81(3H,s), 3.18(2H,t,J=7.5Hz), 5.19(2H,s), 6.59(1H,br-s), 6.86(1H,t,J=9.5Hz), 6.94(1H,d,J=9.5Hz), 7.20-7.25(1H,m), 7.30-7.45(5H,m) IR ν(liq.) cm⁻¹: 1732, 3180, 3320 MS(m/z): 345(M ⁺)
82		黄褐色液体 NMR(CDCl3) δ ppm: 2.24(6H,s), 2.50(2H,t,J=7.5Hz), 2.94(2H,t,J=7.5Hz), 5.20(2H,s), 6.83(1H,br-s), 6.98(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 7.25-7.45(7H,m) IR ν(liq.) cm⁻¹: 1734, 3332 MS(m/z): 348(M ⁺)
83		無色針状晶[iso-PrOH] mp.100~100.5°C 元素分析值 C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ 理論値 C,76.84;H,6.81;N,4.98 実験値 C,76.85;H,7.07;N,4.98
84		無色結晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp.106.5~107.5°C 元素分析值 C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₂ 理論値 C,71.09;H,6.71;N,10.36 実験値 C,71.15;H,6.89;N,10.35
85		灰色結晶 NMR(DMSO-d6) δ ppm: 3.64(6H,s), 5.03(2H,s), 7.13(2H,d,J=7.5Hz), 7.26(1H,dd,J=9,2.5Hz), 7.30-7.55(4H,m), 7.70-7.75(1H,m), 10.3(1H,br-s) IR ν(KBr) cm⁻¹: 1740 MS(m/z): 288(M ⁺)
86		無色結晶[AcOEt-n-Heptane] mp.60~61°C 元素分析值 C ₁₁ H ₁₉ FN ₂ O ₂ 理論値 C,67.53;H,6.33;N,9.27 実験値 C,67.32;H,6.33;N,9.29

参考例		物性[再結晶溶媒]
87		黒褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.96(6H,t,J=7.5Hz), 3.06(4H,q,J=7.5Hz), 5.15(2H,s), 6.95(1H,t,J=9Hz), 7.12(1H,dd,J=9.2Hz), 7.25-7.45(6H,m), 9.62(1H,br-s) IR ν(liq.) cm ⁻¹ : 1706 MS(m/z): 316(M ⁺)
88		赤褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.40(9H,s), 1.49-1.57(2H,m), 1.82-1.88(2H,m), 3.13-3.20(2H,m), 3.60-3.66(2H,m), 4.35-4.41(1H,m), 5.14(2H,s), 7.10-7.16(2H,m), 7.30-7.44(6H,m), 9.68(1H,br-s). IR ν(liq.) cm ⁻¹ : 1668, 3304 MS(m/z): 444(M ⁺)

【0084】参考例89

N, N'-ジ-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)アニリン
二炭酸ジ-tert-ブチル5.56gのメタノール10ml溶液に室温攪拌下、3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)アニリン2.00gのメタノール10ml溶液を滴下して、室温で一晩攪拌した。析出した結晶を沪取り、エタノールで洗浄して黄色結晶3.12gを得た。
酢酸エチルから再結晶して、融点194~195℃の淡

黄色結晶を得た。

元素分析値 C₂₀H₃₀FN₃O₄

理論値 C, 60.74; H, 7.65; N, 10.63

実験値 C, 60.47; H, 7.93; N, 10.53

【0085】参考例89と同様にして参考例90から92の化合物を得た。

【0086】

【表26】

参考例		物性[再結晶溶媒]
90		褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.45(9H,s), 3.26(3H,s), 3.44(2H,t,J=4.5Hz), 3.52(2H,t,J=4.5Hz), 3.55-3.60(2H,m), 4.00-4.10(2H,m), 4.35-4.40(1H,m), 6.46(1H,t,J=8.5Hz), 7.04(1H,dd,J=8.5,2Hz), 7.22(1H,dd,J=15.2Hz), 9.03(1H,br-s). IR ν(liq.) cm ⁻¹ : 1724, 3328 MS(m/z): 340(M ⁺)
91		淡褐色鱗片状晶 [CH ₃ CN] mp. 220~221℃ 元素分析値 C ₁₉ H ₂₇ FN ₂ O ₅ 理論値 C, 59.67; H, 7.12; N, 7.33 実験値 C, 59.45; H, 7.24; N, 7.37
92		無色針状晶 [iso-PrOH] mp. 177~180℃ 元素分析値 C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₂ 理論値 C, 69.49; H, 6.45; N, 8.53 実験値 C, 69.46; H, 6.72; N, 8.61

【0087】参考例93

(R)-5-ヒドロキシメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン
N-ベンジルオキシカルボニル-4-(チオモルホリン-4-イル)アニリン25.0gの無水テトラヒドロフ

ラン250ml溶液に、窒素気流中で1.63mol/L n-ブチルリチウムn-ヘキサン溶液50mlを-78℃で攪拌しつつ滴下し、滴下後同温で1時間攪拌した。この混合液に(R)-(-)-グリシジルブチレート11.5mlを滴下し、滴下後同温で1時間攪拌後、室温で23時間攪拌した。この反応液に10%塩化アンモニウム水溶液2

5.0mlを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、灰褐色結晶18.8gを得た。酢酸エチルから再結晶し、融点1

26.5~127.5°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₄H₁₈N₂O₃S

理論値 C, 57.12; H, 6.16; N, 9.52

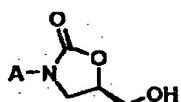
実験値 C, 56.85; H, 6.13; N, 9.25

比旋光度 [α]_D²⁰-40.9° (c=0.1, DMSO)

【0088】参考例93と同様にして参考例94から1
30の化合物を得た。

【0089】

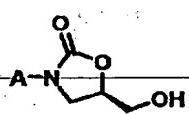
【表27】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
94		淡紫色針状晶[EtOH] mp, 178~179°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₇ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 59.99; H, 6.11; N, 9.99 実験値 C, 59.97; H, 6.06; N, 9.98 比旋光度 [α] _D ²⁰ -54.9° (c=0.1, DMSO)
95		淡褐色結晶[AcOEt] mp, 139.5~141°C 元素分析値 C ₁₅ H ₂₁ FN ₂ O ₄ 理論値 C, 59.25; H, 6.53; N, 8.64 実験値 C, 58.95; H, 6.46; N, 8.39 比旋光度 [α] _D ²⁰ -43.1° (c=0.1, DMSO)
96		無色結晶[iso-PrOH] mp, 131~132°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O ₄ 理論値 C, 60.34; H, 6.85; N, 8.28 実験値 C, 60.20; H, 7.07; N, 8.11 比旋光度 [α] _D ²⁰ -37.0° (c=0.1, DMSO)
97		淡紫色針状晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp, 141.5~143°C 元素分析値 C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 62.32; H, 6.86; N, 9.09 実験値 C, 62.21; H, 6.94; N, 9.01 比旋光度 [α] _D ²⁰ -42.9° (c=0.1, DMSO)
98		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 149~149.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 63.34; H, 7.19; N, 8.69 実験値 C, 63.17; H, 7.35; N, 8.67 比旋光度 [α] _D ²⁰ -43.0° (c=0.1, DMSO)
99		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 133.5~134.5°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₅ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 68.73; H, 6.55; N, 7.29 実験値 C, 68.62; H, 6.68; N, 7.17 比旋光度 [α] _D ²⁰ -37.1° (c=0.1, DMSO)

【0090】

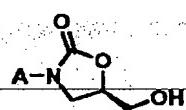
【表28】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
100		無色結晶[AcOEt] mp, 94.5~96°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₅ FN ₂ O ₅ 理論値 C, 58.68; H, 6.84; N, 7.60 実験値 C, 58.41; H, 7.11; N, 7.56 比旋光度 [α] _D ²⁰ -37.9° (c=0.1,DMSO)
101		淡褐色プリズム状晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp, 118~119°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 62.32; H, 6.86; N, 9.09 実験値 C, 62.13; H, 6.98; N, 9.07 比旋光度 [α] _D ²⁰ -36.9° (c=0.1,DMSO)
102		無色針状晶[AcOEt] mp, 113~114°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ O ₅ 理論値 C, 56.46; H, 6.22; N, 8.23 実験値 C, 56.30; H, 6.33; N, 8.24 比旋光度 [α] _D ²⁰ -41.2° (c=0.1,DMSO)
103		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 150~151°C 元素分析值 C ₁₅ H ₂₀ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 58.24; H, 6.52; N, 13.58 実験値 C, 58.33; H, 6.31; N, 13.56 比旋光度 [α] _D ²⁰ -38.9° (c=0.1,DMSO)
104		淡褐色結晶[iso-PrOH] mp, 130~132°C 元素分析值 C ₁₉ H ₂₆ FN ₃ O ₅ 理論値 C, 57.71; H, 6.63; N, 10.63 実験値 C, 57.55; H, 6.87; N, 10.57 比旋光度 [α] _D ²⁰ -36.0° (c=0.1,DMSO)

【0091】

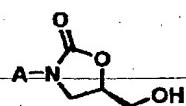
【表29】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
105	<p>The structure shows a piperidin-4-one ring system where the nitrogen atom is substituted with a 4-(n-propoxy)phenyl group.</p>	<p>淡褐色結晶 $\text{NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6) \delta \text{ ppm}: 1.01(3\text{H},\text{t},\text{J}=7.5\text{Hz}), 1.76(2\text{H},\text{sex},\text{J}=7.5\text{Hz}), 2.95(4\text{H},\text{t},\text{J}=5\text{Hz}), 3.53-3.59(1\text{H},\text{m}), 3.62-3.68(1\text{H},\text{m}), 3.72(4\text{H},\text{t},\text{J}=5\text{Hz}), 3.79(1\text{H},\text{dd},\text{J}=9,6.5\text{Hz}), 3.93(2\text{H},\text{t},\text{J}=7.5\text{Hz}), 4.03(1\text{H},\text{t},\text{J}=9\text{Hz}), 4.61-4.68(1\text{H},\text{m}), 5.07(1\text{H},\text{t},\text{J}=5.5\text{Hz}), 6.87(1\text{H},\text{d},\text{J}=9\text{Hz}), 6.93(1\text{H},\text{dd},\text{J}=9,2.5\text{Hz}), 7.29(1\text{H},\text{d},\text{J}=2.5\text{Hz})$ $\text{IR } \nu (\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}: 1738, 3396$ $\text{MS}(\text{m/z}): 336(\text{M}^+)$ 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -35.1^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$ </p>
106	<p>The structure shows a piperidin-4-one ring system where the nitrogen atom is substituted with a 4-(methoxymethyl)phenyl group.</p>	<p>無色結晶 $\text{NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6) \delta \text{ ppm}: 2.96(4\text{H},\text{t},\text{J}=5\text{Hz}), 3.33(3\text{H},\text{s}), 3.53-3.60(1\text{H},\text{m}), 3.62-3.70(1\text{H},\text{m}), 3.68(2\text{H},\text{t},\text{J}=5\text{Hz}), 3.71(4\text{H},\text{t},\text{J}=5\text{Hz}), 3.80(1\text{H},\text{dd},\text{J}=9,6.5\text{Hz}), 4.04(1\text{H},\text{t},\text{J}=9\text{Hz}), 4.09(2\text{H},\text{t},\text{J}=5\text{Hz}), 4.61-4.68(1\text{H},\text{m}), 5.08(1\text{H},\text{t},\text{J}=5.5\text{Hz}), 6.87(1\text{H},\text{d},\text{J}=8.5\text{Hz}), 6.98(1\text{H},\text{dd},\text{J}=8.5,2.5\text{Hz}), 7.28(1\text{H},\text{d},\text{J}=2.5\text{Hz})$ $\text{IR } \nu (\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}: 1744, 3440$ $\text{MS}(\text{m/z}): 352$ 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -36.0^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$ </p>

【0092】

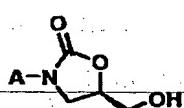
【表30】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
107		<p>淡黄色结晶[EtOH] mp, 127.5~128.5°C 元素分析值 C₁₁H₁₃NO₃ 理論値 C,63.76;H,6.32;N,6.76 実験値 C,63.59;H,6.39;N,6.78 比旋光度 [α]_D²⁰-55.0° (c=0.1,DMSO)</p>
108		<p>無色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.17(3H,t,J=8Hz), 2.58(2H,q,J=8Hz),3.50~3.60(1H,m),3.6 0~3.70(1H,m),3.81(1H,dd,J=8.5,6Hz),4. 05(1H,t,J=8.5Hz),4.60~4.70(1H,m),5.08 (1H,t,J=5.5Hz),7.20(2H,d,J=8.5Hz),7.4 6(2H,d,J=8.5Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹:1720,3480 MS(m/z):221(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-44.9° (c=0.1,DMSO)</p>
109		<p>無色結晶[AcOEt] mp,157~158.5°C 元素分析值 C₁₃H₁₇NO₄ 理論値 C,62.14;H,6.82;N,5.57 実験値 C,61.99;H,6.95;N,5.55 比旋光度 [α]_D²⁰-41.1° (c=0.1,DMSO)</p>
110		<p>無色針狀品 mp,144~145.5°C 元素分析值 C₁₂H₁₅NO₅ 理論値 C,56.91;H,5.97;N,5.53 実験値 C,56.70;H,6.01;N,5.44 比旋光度 [α]_D²⁰-44.9° (c=0.1,DMSO)</p>
111		<p>無色結晶[AcOEt] mp,140.5~142°C 元素分析值 C₁₄H₁₉NO₃ 理論値 C,67.45;H,7.68;N,5.62 実験値 C,67.35;H,7.70;N,5.65 比旋光度 [α]_D²⁰-49.0° (c=0.1,DMSO)</p>

【0093】

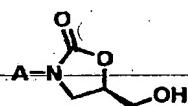
【表31】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
112		無色プリズム状晶[EtOH] mp, 150~151°C 元素分析値 C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ 理論値 C,65.14;H,6.83;N,6.33 実験値 C,65.01;H,6.64;N,6.28 比旋光度 [α] _D ²⁰ -45.9° (c=0.1,DMSO)
113		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 74.5~75°C 元素分析値 C ₁₀ H ₉ F ₂ NO ₃ 理論値 C,52.41;H,3.96;N,6.11 実験値 C,52.34;H,3.98;N,6.14 比旋光度 [α] _D ²⁰ -51.1° (c=0.1,DMSO)
114		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 121.5~123°C 元素分析値 C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO ₃ 理論値 C,50.58;H,3.86;N,5.36 実験値 C,50.58;H,3.71;N,5.37 比旋光度 [α] _D ²⁰ -44.9° (c=0.1,DMSO)
115		無色針状晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 93~94°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₅ NO ₄ 理論値 C,67.36;H,5.30;N,4.91 実験値 C,67.28;H,5.30;N,4.92 比旋光度 [α] _D ²⁰ -46.4° (c=0.4,MeOH)
116		淡橙色結晶[AcOEt] mp, 137~139°C 元素分析値 C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O ₄ 理論値 C,59.21;H,4.31;N,9.21 実験値 C,59.08;H,4.48;N,9.05 比旋光度 [α] _D ²⁰ -39.9° (c=0.1,DMSO)
117		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp, 119~120°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₈ FNO ₅ 理論値 C,54.73;H,5.65;N,4.91 実験値 C,54.58;H,5.55;N,4.89 比旋光度 [α] _D ²⁰ -40.9° (c=0.1,DMSO)

【0094】

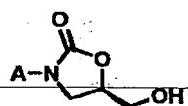
【表32】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
118		無色プリズム状晶[AcOEt] mp.127~128°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₉ FN ₂ O ₄ 理論値 C,56.37;H,6.42;N,9.39 実験値 C,56.32;H,6.22;N,9.37 比旋光度 [α] _D ²⁰ -42.2° (c=0.1,DMSO)
119		淡黄褐色プリズム状晶[AcOEt] mp.80~81°C 元素分析値 C ₁₅ H ₂₁ FN ₂ O ₄ 理論値 C,57.68;H,6.78;N,8.97 実験値 C,57.59;H,6.74;N,8.95 比旋光度 [α] _D ²⁰ -38.2° (c=0.1,DMSO)
120		無色針状晶[iso-PrOH-iso-Pr ₂ O] mp.66~66.5°C 元素分析値 C ₁₆ H ₂₃ FN ₂ O ₄ 理論値 C,58.88;H,7.10;N,8.58 実験値 C,58.64;H,6.81;N,8.49 比旋光度 [α] _D ²⁰ -38.8° (c=0.1,DMSO)
121		淡黄色柱状晶[iso-PrOH] mp.111~112°C 元素分析値 C ₁₅ H ₂₂ FN ₃ O ₃ 理論値 C,57.86;H,7.12;N,13.50 実験値 C,57.96;H,7.12;N,13.40 比旋光度 [α] _D ²⁰ -40.0° (c=0.1,DMSO)
122		黄褐色液体 NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.25(6H,s), 2.51(2H,t, J=7.5Hz), 2.97(2H,t,J=7.5Hz), 3.76(1H,d d,J=12.5,4.5Hz), 3.85~4.10(3H,m), 4.70~4.80(1H,m), 7.20(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 7.41(1H,t,J=8.5Hz), 7.47(1H,dd,J=11.5,2.5Hz) IR ν(liq.) cm ⁻¹ : 1754, 3388 MS(m/z): 314(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -45.2° (c=0.1,DMSO)

【0095】

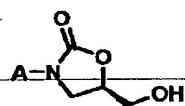
【表33】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
123		<p>無色針状晶[CH₃CN] mp.183~185°C 元素分析值 C₁₂H₁₆N₂O₃ 理論値 C,61.00;H,6.83;N,11.86 実験値 C,60.90;H,6.95;N,11.86 比旋光度 [α]_D²⁰-53.8° (c=0.1,DMSO)</p>
124		<p>無色プリズム状晶[AcOEt] mp.128~130°C 元素分析值 C₁₂H₁₅FN₂O₃ 理論値 C,56.69;H,5.95;N,11.02 実験値 C,56.66;H,6.24;N,10.97 比旋光度 [α]_D²⁰-51.1° (c=0.1,DMSO)</p>
125		<p>無色針状晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp.95~96°C 元素分析值 C₁₃H₁₇FN₂O₃ 理論値 C,58.20;H,6.39;N,10.44 実験値 C,58.06;H,6.53;N,10.36 比旋光度 [α]_D²⁰-54.8° (c=0.1,DMSO)</p>
126		<p>褐色液体 NMR(DMSO-d₆)δ ppm:0.99(3H,t,J=7.5Hz),3.11(2H,q,J=7.5Hz),3.56(1H,dd,J=12.3.5Hz),3.66(1H,dd,J=12.3.5Hz),3.79(1H,dd,J=9.6.5Hz),4.04(1H,t,J=9Hz),4.60~4.70(1H,m),5.09(1H,br-s),7.03(1H,t,J=9Hz),7.17(1H,dd,J=9.2.5Hz),7.44(1H,d,d,J=15.2.5Hz) IR ν(liq.) cm⁻¹:1748,3416 MS(m/z):282(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-39.2° (c=0.1,DMSO)</p>
127		<p>無色プリズム状晶[AcOEt] mp.145.5~146.5°C 元素分析值 C₁₄H₁₇NO₃ 理論値 C,68.00;H,6.93;N,5.66 実験値 C,67.88;H,7.23;N,5.68 比旋光度 [α]_D²⁰-51.1° (c=0.1,DMSO)</p>

【0096】

【表34】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
128		無色結晶[EtOH] mp.109~110°C 元素分析值 C ₂₀ H ₂₂ FN ₂ O ₃ 理論値 C.58.53;H.6.63;N.6.83 実験値 C.58.28;H.6.54;N.6.83 比旋光度 [α] _D ²⁰ -32.0° (c=0.1,DMSO)
129		淡黃褐色プリズム状晶[AcOEt] mp.157~158°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₃ FN ₂ O ₃ 理論値 C.56.54;H.6.06;N.7.33 実験値 C.56.42;H.6.32;N.7.26 比旋光度 [α] _D ²⁰ -30.1° (c=0.1,DMSO)
130		淡褐色結晶[DMF] mp.243~245°C 元素分析值 C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₃ 理論値 C.65.84;H.5.22;N.8.53 実験値 C.65.72;H.5.10;N.8.67 比旋光度 [α] _D ²⁰ -43.2° (c=0.1,DMSO)

【0097】参考例131

(R) -5-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン

(R) -5-ヒドロキシメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン 10.0g とトリエチルアミン 10.5ml のジクロロメタン 200ml 溶液に氷冷攪拌下、メタンスルホニルクロリド 3.20ml を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 200ml を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテ

ルで洗浄し、灰褐色結晶 11.5gを得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 174.5~175.5°C の無色プリズム状晶を得た。

元素分析値 C₁₅H₂₀N₂O₅S₂

理論値 C, 48.37; H, 5.41; N, 7.52

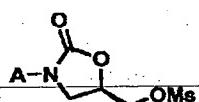
実験値 C, 48.41; H, 5.33; N, 7.36

比旋光度 [α]_D²⁰-54.2° (c=0.1, DMSO)

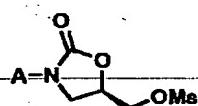
【0098】参考例131と同様にして参考例132から 170 の化合物を得た。

【0099】

【表35】



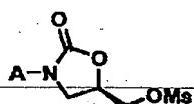
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
132		無色結晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp.111~112°C 元素分析值 C ₁₅ H ₁₉ FN ₂ O ₅ S 理論値 C,50.27;H,5.34;N,7.82 実験値 C,50.10;H,5.30;N,7.73 比旋光度 [α] _D ²⁰ -50.1° (c=0.1,DMSO)
133		無色プリズム状晶[AcOEt] mp.124.5~125.5°C 元素分析值 C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O ₅ S 理論値 C,50.74;H,5.76;N,6.96 実験値 C,50.50;H,5.66;N,6.87 比旋光度 [α] _D ²⁰ -49.9° (c=0.1,DMSO)
134		無色針状晶[iso-PrOH] mp.128~128.5°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₅ FN ₂ O ₅ S 理論値 C,51.91;H,6.05;N,6.73 実験値 C,51.80;H,6.29;N,6.69 比旋光度 [α] _D ²⁰ -47.9° (c=0.1,DMSO)
135		淡紫色プリズム状晶[iso-PrOH] mp.155~156.5°C 元素分析值 C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O ₅ S 理論値 C,52.84;H,6.00;N,7.25 実験値 C,52.65;H,6.22;N,7.07 比旋光度 [α] _D ²⁰ -52.9° (c=0.1,DMSO)
136		無色板状晶[EtOH] mp.155~156°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₅ FN ₂ O ₅ S 理論値 C,53.99;H,6.29;N,7.00 実験値 C,53.74;H,6.40;N,6.87 比旋光度 [α] _D ²⁰ -51.1° (c=0.1,DMSO)
137		無色針状晶[iso-PrOH] mp.131~132°C 元素分析值 C ₂₃ H ₂₇ FN ₂ O ₅ S 理論値 C,59.72;H,5.88;N,6.06 実験値 C,59.74;H,5.79;N,6.04 比旋光度 [α] _D ²⁰ -39.9° (c=0.1,DMSO)



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
138		<p>淡褐色針状晶 [AcOEt] mp. 124~124.5°C 元素分析值 C₁₈H₂₇FN₂O₂S 理論値 C,51.11;H,6.10;N,6.27 実験値 C,50.82;H,6.34;N,6.25 比旋光度 [α]_D²⁰=47.8° (c=0.1,DMSO)</p>
139		<p>無色針状晶 [AcOEt-isoo-Pr₂O] mp. 121~122.5°C 元素分析値 C₁₇H₂₃FN₂O₅S 理論値 C,52.84;H,6.00;N,7.25 実験値 C,52.57;H,6.16;N,7.20 比旋光度 [α]_D²⁰-52.8° (c=0.1,DMSO)</p>
140		<p>褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 3.22(3H,s), 3.26(3H,s), 3.45(2H,t,J=5Hz), 3.53(2H,t,J=5Hz), 3.60~3.70(2H,m), 3.77(1H,dd,J=9.5,6.5Hz), 4.10~4.15(3H,m), 4.35~4.45(1H,m), 4.44(1H,dd,J=11.5,5.5Hz), 4.49(1H,dd,J=11.5,3Hz), 4.90~5.00(1H,m), 6.58(1H,t,J=9Hz), 7.12(1H,dd,J=9.2,2.5Hz), 7.37(1H,dd,J=14.5,2.5Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1754 MS(m/z): 418(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-45.7° (c=0.1,DMSO)</p>
141		<p>無色プリズム状晶 [AcOEt] mp. 159.5~160.5°C 元素分析値 C₁₆H₂₂FN₃O₅S 理論値 C,49.60;H,5.72;N,10.85 実験値 C,49.58;H,5.46;N,10.75 比旋光度 [α]_D²⁰-49.0° (c=0.1,DMSO)</p>
142		<p>無色プリズム状晶 [MeOH] mp. 182.5~183.5°C 元素分析値 C₂₀H₂₈FN₃O₇S 理論値 C,50.73;H,5.96;N,8.87 実験値 C,50.63;H,6.11;N,8.88 比旋光度 [α]_D²⁰-46.0° (c=0.1,DMSO)</p>

【0101】

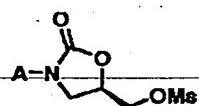
【表37】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
143		<p>無色プリズム状品[iso-PrOH] mp, 100.5~101.5°C 元素分析値 C₁₈H₂₈N₂O₈S 理論値 C, 50.22; H, 6.09; N, 6.51 実験値 C, 50.12; H, 6.00; N, 6.39 比旋光度 [α]_D²⁰-44.2° (c=0.1,DMSO)</p>
144		<p>無色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.01(3H,t,J=7.5Hz), 1.76(2H,sex,J=7.5Hz), 2.96(4H,t,J=5Hz), 3.23(3H,s), 3.72(4H,t,J=5Hz), 3.80(1H,dd,J=9,6.5Hz), 3.93(2H,t,J=7.5Hz), 4.15(1H,t,J=9Hz), 4.44(1H,dd,J=11.5,5.5Hz), 4.50(1H,dd,J=11.5,3Hz), 4.93-5.00(1H,m), 6.88(1H,d,J=8.5Hz), 6.93(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 7.27(1H,d,J=2.5Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1754 MS(m/z): 414(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-41.9° (c=0.1,DMSO)</p>
145		<p>淡褐色結晶[iso-PrOH] mp, 128~130°C 元素分析値 C₁₂H₁₅NO₅S 理論値 C, 50.52; H, 5.30; N, 4.91 実験値 C, 50.23; H, 5.30; N, 4.83 比旋光度 [α]_D²⁰-54.0° (c=0.1,DMSO)</p>
146		<p>淡褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.32(3H,s), 3.23(3H,s), 3.83(1H,dd,J=9,6Hz), 4.18(1H,t,J=9Hz), 4.45(1H,dd,J=11.5,5.5Hz), 4.51(1H,dd,J=11.5,3Hz), 4.96-5.01(1H,m), 6.96(1H,d,J=7.5Hz), 7.27(1H,t,J=7.5Hz), 7.30-7.40(2H,m) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1754 MS(m/z): 285(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-55.8° (c=0.1,DMSO)</p>

【0102】

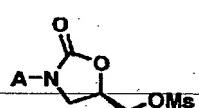
【表38】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
147		淡黄色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 113~113.5°C 元素分析值 C ₁₃ H ₁₇ NO ₅ S 理論値 C,52.16;H,5.72;N,4.68 実験値 C,51.91;H,5.56;N,4.63 比旋光度 [α] _D ²⁰ -52.9° (c=0.1,DMSO)
148		無色結晶[iso-PrOH] mp, 86.5~88.5°C 元素分析值 C ₁₃ H ₁₇ NO ₅ S 理論値 C,52.16;H,5.72;N,4.68 実験値 C,52.07;H,5.93;N,4.69 比旋光度 [α] _D ²⁰ -59.1° (c=0.1,DMSO)
149		無色結晶[MeOH] mp, 109~110.5°C 元素分析值 C ₁₅ H ₂₁ NO ₅ S 理論値 C,55.03;H,6.47;N,4.28 実験値 C,54.86;H,6.25;N,4.36 比旋光度 [α] _D ²⁰ -52.9° (c=0.1,DMSO)
150		褐色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 3.23(3H,s), 3.84(1H,dd,J=9,6.5Hz), 4.19(1H,t,J=9Hz), 4.46(1H,dd,J=11.5,5.5Hz), 4.50(1H,dd,J=11.5,3Hz), 4.95-5.05(1H,m), 7.30-7.35(1H,m), 7.45(1H,dd,J=20.5,9Hz), 7.65-7.75(1H,m) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1732 MS(m/z): 307(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -55.7° (c=0.1,DMSO)
151		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 103~105°C 元素分析值 C ₁₂ H ₁₂ F ₃ NO ₅ S 理論値 C,42.48;H,3.56;N,4.13 実験値 C,42.41;H,3.43;N,4.03 比旋光度 [α] _D ²⁰ -55.1° (c=0.1,DMSO)

【0103】

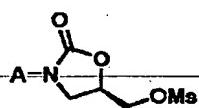
【表39】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
152		<p>無色鱗片状晶[MeOH] mp, 149~150°C 元素分析值 C₁₂H₁₅NO₆S 理論値 C,47.83;H,5.02;N,4.65 実験値 C,48.02;H,4.95;N,4.72 比旋光度 [α]_D²⁰-57.5° (c=0.5,DMSO)</p>
153		<p>無色針状晶[iso-PrOH] mp,85.5~87.5°C 元素分析值 C₁₄H₁₉NO₆S 理論値 C,51.05;H,5.81;N,4.25 実験値 C,50.77;H,5.93;N,4.30 比旋光度 [α]_D²⁰-48.9° (c=0.1,DMSO)</p>
154		<p>無色針状晶[AcOEt] mp,137~139°C 元素分析值 C₁₃H₁₇NO₆S 理論値 C,47.12;H,5.17;N,4.23 実験値 C,46.98;H,5.32;N,4.12 比旋光度 [α]_D²⁰-52.1° (c=0.1,DMSO)</p>
155		<p>淡褐色鱗片状晶[AcOEt] mp,106~107°C 元素分析值 C₁₇H₁₇NO₆S 理論値 C,56.19;H,4.72;N,3.85 実験値 C,55.97;H,4.72;N,3.84 比旋光度 [α]_D²⁰-59.3° (c=0.5,MeOH)</p>
156		<p>無色板状晶[EtOH] mp,120~121°C 元素分析值 C₁₆H₁₅FN₂O₆S 理論値 C,50.26;H,3.95;N,7.33 実験値 C,50.24;H,3.93;N,7.27 比旋光度 [α]_D²⁰-51.1° (c=0.1,DMSO)</p>
157		<p>無色結晶[EtOH] mp,72.5~74°C 元素分析值 C₁₄H₁₈FNO₆S 理論値 C,46.28;H,4.99;N,3.85 実験値 C,46.22;H,4.95;N,3.83 比旋光度 [α]_D²⁰-51.2° (c=0.1,DMSO)</p>

【0104】

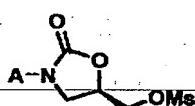
【表40】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
158		<p>無色結晶[iso-PrOH-iso-Pr₂O] mp.61.5~62.5°C 元素分析值 C₁₅H₂₁FN₂O₆S·1/4H₂O 理論値 C,47.30;H,5.69;N,7.35 実験値 C,47.00;H,5.44;N,7.20 比旋光度 [α]_D²⁰=45.9° (c=0.1,DMSO)</p>
159		<p>黃褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.84(2H,quin,J=6.5Hz),2.15(6H,s),2.37(2H,t,J=6.5Hz),3.23(3H,s),3.80(1H,dd,J=9.6Hz),4.06(2H,t,J=6.5Hz),4.15(1H,t,J=9Hz),4.45(1H,dd,J=11.5,4.5Hz),4.51(1H,dd,J=11.5,3Hz),4.95~5.00(1H,m),7.15~7.24(2H,m),7.52(1H,dd,J=13.5,2.5Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹:1754 MS(m/z):390(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰=48.9° (c=0.1,DMSO)</p>
160		<p>淡黃褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.53(2H,quin,J=7Hz),1.72(2H,quin,J=7Hz),2.12(6H,s),2.24(2H,t,J=7Hz),3.23(3H,s),3.80(1H,dd,J=9.6Hz),4.04(2H,t,J=7Hz),4.15(1H,t,J=9Hz),4.45(1H,dd,J=11.5,5.5Hz),4.49(1H,dd,J=11.5,3Hz),4.95~5.00(1H,m),7.15~7.25(1H,m),7.31~7.38(1H,m),7.49~7.54(1H,m) IR ν (liq.) cm⁻¹:1756 比旋光度 [α]_D²⁰=14.0° (c=0.1,DMSO)</p>
161		<p>淡黃色プリズム状晶[EtOH] mp.143~144.5°C 元素分析值 C₁₆H₂₄FN₃O₅S·HCl 理論値 C,45.12;H,5.92;N,9.87 実験値 C,44.99;H,5.88;N,9.72 比旋光度 [α]_D²⁰=41.1° (c=0.1,DMSO)</p>

【0105】

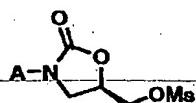
【表41】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
162		<p>橙色液体</p> <p>NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.26(6H,s), 2.52(2H,t, J=7.5Hz), 2.98(2H,t,J=7.5Hz), 3.10(3H,s), 3.95(1H,dd,J=9.6Hz), 4.14(1H,t,J=9Hz), 4.43(1H,dd,J=11.5,4Hz), 4.50(1H,dd,J=11.5,4Hz), 4.90-5.00(1H,m), 7.18(1H,d,d,J=8.5,2.5Hz), 7.42(1H,t,J=8.5Hz), 7.46(1H,dd,J=11.5,2.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1176, 1358, 1758, 3432</p> <p>MS(m/z): 392(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -53.4° (c=0.1,DMSO)</p>
163		<p>無色プリズム状晶[AcOEt-iso-Pr₂O]</p> <p>mp, 141.5~143°C</p> <p>元素分析値 C₁₃H₁₈N₂O₅S 理論値 C,49.67;H,5.77;N,8.91 実験値 C,49.41;H,5.64;N,8.84</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -55.9° (c=0.1,DMSO)</p>
164		<p>淡黄褐色無晶形固体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.88(6H,s), 3.23(3H,s), 3.82(1H,dd,J=9.6Hz), 4.18(1H,t,J=9Hz), 4.45(1H,dd,J=11.5,5.5Hz), 4.50(1H,dd,J=11.5,3Hz), 4.95-5.05(1H,m), 7.20-7.30(2H,m), 7.52(1H,d,J=14Hz)</p>
		<p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1758</p> <p>MS(m/z): 332(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -41.5° (c=0.1,DMSO)</p>
165		<p>淡紫色結晶[AcOEt-iso-Pr₂O]</p> <p>mp, 66~67°C</p> <p>元素分析値 C₁₄H₁₈FN₂O₅S 理論値 C,48.55;H,5.53;N,8.09 実験値 C,48.20;H,5.64;N,7.94</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -58.5° (c=0.1,DMSO)</p>

【0106】

【表42】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
166		<p>褐色液体 $\text{NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6) \delta \text{ ppm}: 1.00(6\text{H},\text{t},J=7\text{Hz}), 3.15(4\text{H},\text{q},J=7\text{Hz}), 3.23(3\text{H},\text{s}), 3.81(1\text{H},\text{d},J=9.6\text{Hz}), 4.16(1\text{H},\text{t},J=9\text{Hz}), 4.45(1\text{H},\text{d},J=11.5,5.5\text{Hz}), 4.50(1\text{H},\text{dd},J=11.5,3\text{Hz}), 4.95-5.05(1\text{H},\text{m}), 7.05-7.15(1\text{H},\text{m}), 7.15-7.25(1\text{H},\text{m}), 7.40-7.50(1\text{H},\text{m})$ $\text{IR } \nu (\text{liq.}) \text{ cm}^{-1}: 1178, 1360, 1756$, $\text{MS}(m/z): 360(M^+)$ $\text{比旋光度} [\alpha]_D^{20} -42.2^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$</p>
167		<p>無色針状晶[iso-PrOH] $\text{mp}, 100.5 \sim 102.5^\circ\text{C}$ $\text{元素分析值 C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}$ 理論値 C, 55.37; H, 5.89; N, 4.30 実験値 C, 55.11; H, 6.02; N, 4.27 $\text{比旋光度} [\alpha]_D^{20} -58.1^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$</p>
168		<p>無色プリズム状晶[iso-PrOH] $\text{mp}, 126 \sim 127.5^\circ\text{C}$ $\text{元素分析值 C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_8\text{S}$ 理論値 C, 51.63; H, 5.98; N, 5.73 実験値 C, 51.44; H, 6.18; N, 5.68 $\text{比旋光度} [\alpha]_D^{20} -37.9^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$</p>
169		<p>無色プリズム状晶[iso-PrOH] $\text{mp}, 114.5 \sim 117^\circ\text{C}$ $\text{元素分析值 C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_8\text{S}$ 理論値 C, 49.56; H, 5.47; N, 6.08 実験値 C, 49.46; H, 5.67; N, 6.03 $\text{比旋光度} [\alpha]_D^{20} -46.0^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$</p>
170		<p>淡褐色板状晶[CH₃CN] $\text{mp}, 201 \sim 203^\circ\text{C}$ $\text{元素分析值 C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_8\text{S}$ 理論値 C, 56.15; H, 4.71; N, 6.89 実験値 C, 56.13; H, 4.62; N, 6.93 $\text{比旋光度} [\alpha]_D^{20} -51.2^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$</p>

【0107】参考例171

(R)-5-アジドメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン

(R)-5-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン 11.5 g とアジ化ナトリウム 8.35 g の無水N,N-ジメチルホルムアミド 110 ml 混濁液を、65°Cで5時間加熱攪拌した。冷後、反応液に水 200 ml を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去

した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、灰褐色結晶 8.85 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 110 ~ 111°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₄H₁₇N₅O₂S

理論値 C, 52.65; H, 5.37; N, 21.93

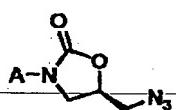
実験値 C, 52.47; H, 5.35; N, 21.65

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -124.4^\circ \text{ (c=0.1, DMSO)}$

【0108】参考例171と同様にして参考例172から212の化合物を得た。

【0109】

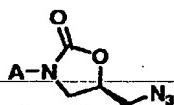
【表43】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
172		無色結晶[AcOEt] mp. 109~109.5°C 元素分析值 C ₁₄ H ₁₈ FN ₂ O ₂ 理論値 C,55.08;H,5.28;N,22.94 実験値 C,54.88;H,5.12;N,22.70 比旋光度 [α] _D ²⁰ -136.4° (c=0.1,DMSO)
173		無色針状晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp. 89~90°C 元素分析值 C ₁₆ H ₂₀ FN ₂ O ₃ 理論値 C,55.01;H,5.77;N,20.05 実験値 C,54.83;H,5.72;N,19.88 比旋光度 [α] _D ²⁰ -118.5° (c=0.1,DMSO)
174		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp. 66~67°C 元素分析值 C ₁₇ H ₂₂ FN ₂ O ₃ 理論値 C,55.19;H,6.10;N,19.27 実験値 C,56.05;H,6.36;N,19.23 比旋光度 [α] _D ²⁰ -110.5° (c=0.1,DMSO)
175		淡紫色プリズム状晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp. 97.5~98.5°C 元素分析值 C ₁₆ H ₂₀ FN ₂ O ₂ 理論値 C,57.65;H,6.05;N,21.01 実験値 C,57.69;H,6.21;N,20.90 比旋光度 [α] _D ²⁰ -122.4° (c=0.1,DMSO)
176		無色板状晶[EtOH] mp. 99~100°C 元素分析值 C ₁₇ H ₂₂ FN ₂ O ₂ 理論値 C,58.78;H,6.38;N,20.16 実験値 C,58.66;H,6.47;N,20.06 比旋光度 [α] _D ²⁰ -117.3° (c=0.1,DMSO)
177		無色針状晶[MeOH] mp. 138.5~140.5°C 元素分析值 C ₂₂ H ₂₄ FN ₂ O ₂ 理論値 C,64.53;H,5.91;N,17.10 実験値 C,64.42;H,5.71;N,17.14 比旋光度 [α] _D ²⁰ -89.1° (c=0.1,DMSO)

【0110】

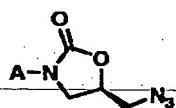
【表44】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
178		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.55–1.65(2H,m), 1.90–2.00(2H,m), 2.75–2.80(2H,m), 3.15–3.25(2H,m), 3.27(3H,s), 3.40–3.50(1H,m), 3.45(2H,t,J=5Hz), 3.56(2H,t,J=5Hz), 3.67(1H,dd,J=13.5,6Hz), 3.70–3.80(2H,m), 4.10(1H,t,J=9Hz), 4.80=4.90(1H,m), 7.06(1H,t,J=9Hz), 7.17(1H,dd,J=9,2.5Hz), 7.45(1H,dd,J=15,2.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1756, 2112</p> <p>MS(m/z): 393(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰–100.3° (c=0.1,DMSO)</p>
179		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 3.26(3H,s), 3.45(2H,t,J=4.5Hz), 3.53(2H,t,J=4.5Hz), 3.60–3.75(5H,m), 4.08(1H,t,J=9Hz), 4.05–4.15(2H,m), 4.35–4.45(1H,m), 4.80–4.90(1H,m), 6.58(1H,t,J=8.5Hz), 7.12(1H,dd,J=8.5,2Hz), 7.38(1H,dd,J=14.5,2Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1752, 2112</p> <p>MS(m/z): 365(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰–91.4° (c=0.1,DMSO)</p>
180		<p>無色結晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp,67~67.5°C</p> <p>元素分析值 C₁₆H₂₀FN₄O₂ 理論値 C,57.65;H,6.05;N,21.01 実験値 C,57.66;H,6.09;N,21.05</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰–122.6° (c=0.1,DMSO)</p>
181		<p>無色鱗片狀晶[iso-PrOH] mp,106.5~107°C</p> <p>元素分析值 C₁₅H₁₉FN₄O₂ 理論値 C,53.88;H,5.73;N,25.14 実験値 C,53.88;H,5.63;N,25.14</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰–118.5° (c=0.1,DMSO)</p>

【0111】

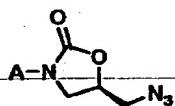
【表45】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
182		淡褐色針狀晶[iso-PrOH] mp.112~113°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₅ FN ₆ O ₄ 理論値 C,54.28;H,5.99;N,19.99 実験値 C,54.20;H,6.09;N,20.07 比旋光度 [α] _D ²⁰ -101.9° (c=0.1,DMSO)
183		淡褐色針狀晶[iso-PrOH] mp.86.5~87°C 元素分析值 C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₄ 理論値 C,56.50;H,6.41;N,19.38 実験値 C,56.70;H,6.57;N,19.41 比旋光度 [α] _D ²⁰ -108.6° (c=0.1,DMSO)
184		褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.96(4H,t,J=5Hz), 3.33(3H,s), 3.64~3.79(9H,m), 4.08~4.14(3H,m), 4.82~4.88(1H,m), 6.88(1H,d,J=8.5Hz), 6.98(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 7.26(1H,d,J=2.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1754, 2112 MS(m/z): 377(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -98.0° (c=0.1,DMSO)
185		赤褐色液体 NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.33(3H,s), 3.59(1H,dd,J=13.5,4.5Hz), 3.68(1H,dd,J=13.5,4.5Hz), 3.84(1H,dd,J=9.6Hz), 4.08(1H,t,J=9Hz), 4.74~4.80(1H,m), 7.18(2H,d,J=8Hz), 7.41(2H,d,J=8Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1754, 2112 MS(m/z): 232(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -119.1° (c=0.1,DMSO)
186		無色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.32(3H,s), 3.68(1H,dd,J=13.5,6Hz), 3.70~3.80(2H,m), 4.13(1H,t,J=9Hz), 4.80~4.90(1H,m), 6.95(1H,d,J=8Hz), 7.26(1H,t,J=8Hz), 7.30~7.40(2H,m) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1736, 2116 MS(m/z): 232(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -148.1° (c=0.1,DMSO)

【0112】

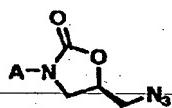
【表46】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
187		<p>淡褐色結晶[iso-Pr₂O] mp.85~85.5°C 元素分析值 C₁₂H₁₄N₄O₂ 理論値 C,58.53;H,5.73;N,22.75 実験値 C,58.30;H,5.59;N,22.46 比旋光度[α]_D²⁰-140.4° (c=0.1,DMSO)</p>
188		<p>淡黄色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.17(3H,t,J=8Hz), 2.59(2H,t,J=8Hz), 3.67(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 3.70~3.80(2H,m), 4.13(1H,t,J=9Hz), 4.80~4.90(1H,m), 7.22(2H,d,J=8.5Hz), 7.45(2H,d,J=8.5Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1752, 2112 MS(m/z): 246(M⁺) 比旋光度[α]_D²⁰-140.9° (c=0.1,DMSO)</p>
189		<p>無色プリズム状晶[AcOEt-n-Hexane] mp.80~81°C 元素分析值 C₁₁H₁₂N₄O₃ 理論値 C,53.22;H,4.87;N,22.57 実験値 C,53.28;H,4.96;N,22.60 比旋光度[α]_D²⁰-158.5° (c=0.5,MeOH)</p>
190		<p>淡褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 3.67(1H,dd,J=13.5,6Hz), 3.70~3.80(2H,m), 3.74(3H,s), 3.76(3H,s), 4.12(1H,t,J=9Hz), 4.80~4.90(1H,m), 6.90~7.00(2H,m), 7.30(1H,d,J=2.5Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1750, 2112 MS(m/z): 278(M⁺) 比旋光度[α]_D²⁰-113.5° (c=0.1,DMSO)</p>

【0113】

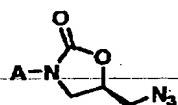
【表47】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
191	n-PrO-	<p>淡黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.97(3H,t,J=7.5Hz), 1.71(2H,sex,J=7.5Hz), 3.66(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 3.70-3.80(2H,m), 3.91(2H,t,J=7.5Hz), 4.10(1H,t,J=9Hz), 4.80-4.90(1H,m), 6.95(2H,d,J=9Hz), 7.43(2H,d,J=9Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1756, 2112</p> <p>MS(m/z): 276(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-114.9° (c=0.1,DMSO)</p>
192	n-Bu-	<p>黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.89(3H,t,J=7.5Hz), 1.30(2H,sex,J=7.5Hz), 1.54(2H,quin,J=7.5Hz), 2.56(2H,t,J=7.5Hz), 3.67(1H,dd,J=13.5,6Hz), 3.70-3.80(2H,m), 4.13(1H,t,J=9Hz), 4.80-4.90(1H,m), 7.20(2H,d,J=8.5Hz), 7.45(2H,d,J=8.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1754, 2112</p> <p>MS(m/z): 274(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-132.6° (c=0.1,DMSO)</p>
		<p>無色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 3.68(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 3.75(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 3.78(1H,dd,J=9.5Hz), 4.14(1H,t,J=9Hz), 4.80-4.90(1H,m), 7.22(2H,t,J=9Hz), 7.58(2H,dd,J=9.4Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1754, 2112</p> <p>MS(m/z): 236(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-127.3° (c=0.1,DMSO)</p>
193	F-	<p>淡黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 3.70(1H,dd,J=14.5.5Hz), 3.75(1H,dd,J=14.3Hz), 3.79(1H,dd,J=9.6Hz), 4.14(1H,t,J=9Hz), 4.85-4.95(1H,m), 7.30-7.35(1H,m), 7.45(1H,dd,J=20.9Hz), 7.65-7.75(1H,m)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1760, 2116</p> <p>MS(m/z): 254(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-128.8° (c=0.1,DMSO)</p>
194	2,4-F ₂ -	

【0114】

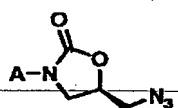
【表48】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
195		<p>無色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 3.69(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 3.76(1H,dd,J=13.5,3.5Hz), 3.78(1H,dd,J=9.6Hz), 4.14(1H,t,J=9Hz), 4.85-4.95(1H,m), 7.44(2H,d,J=9Hz), 7.58(2H,d,J=9Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1754, 2112 MS(m/z): 252(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-144.4° (c=0.1,DMSO)</p>
196		<p>無色針状晶[iso-PrOH] mp, 75.5~77°C 元素分析值 C₁₁H₈F₃N₄O₂ 理論値 C,46.16;H,3.17;N,19.58 実験値 C,46.24;H,3.00;N,19.68 比旋光度 [α]_D²⁰-118.8° (c=0.1,DMSO)</p>
197		<p>無色プリズム状晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 90~91°C 元素分析値 C₁₆H₁₄N₄O₃ 理論値 C,61.93;H,4.55;N,18.06 実験値 C,62.10;H,4.49;N,17.97 比旋光度 [α]_D²⁰-140.4° (c=0.5,MeOH)</p>
198		<p>淡褐色液体 NMR(CDCl₃) δ ppm: 3.61(1H,dd,J=13,4.5Hz), 3.75(1H,dd,J=13,4.5Hz), 3.87(1H,dd,J=8.5,6Hz), 4.10(1H,t,J=8.5Hz), 4.75-4.85(1H,m), 7.14(1H,t,J=9Hz), 7.20-7.30(3H,m), 7.63(1H,dd,J=12.5,3Hz), 8.35(1H,d,J=3.5Hz), 8.38(1H,d,J=2Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1756, 2112 MS(m/z): 329(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-118.7° (c=0.1,DMSO)</p>
199		<p>無色板状晶[EtOH] mp, 75~76°C 元素分析値 C₁₃H₁₅FN₄O₄ 理論値 C,50.32;H,4.87;N,18.06 実験値 C,50.27;H,4.94;N,18.01 比旋光度 [α]_D²⁰-119.8° (c=0.1,DMSO)</p>

【0115】

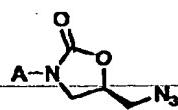
【表49】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
200		無色プリズム状晶[iso-Pr ₂ O] mp. 91~92°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₈ FN ₅ O ₃ 理論値 C,52.01;H,5.61;N,21.66 実験値 C,51.99;H,5.44;N,21.60 比旋光度 [α] _D ²⁰ -114.1° (c=0.1,DMSO)
201		淡黄褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.84(2H,quin,J=6.5Hz), 2.14(6H,s), 2.35(2H,t,J=6.5Hz), 3.68(1H,dd,J=13.5,6Hz), 3.70~3.80(2H,m), 4.06(2H,t,J=6.5Hz), 4.11(1H,t,J=9Hz), 4.80~4.90(1H,m), 7.15~7.21(2H,m), 7.53(1H,dd,J=14.2Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1754, 2112 MS(m/z): 337(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -97.7° (c=0.1,DMSO)
202		淡褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.53(2H,quin,J=7Hz), 1.72(2H,quin,J=7Hz), 2.12(6H,s), 2.24(2H,t,J=7Hz), 3.67(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 3.73(1H,dd,J=13.5,3Hz), 3.75(1H,dd,J=9.6Hz), 4.04(2H,t,J=7Hz), 4.11(1H,t,J=9Hz), 4.83~4.89(1H,m), 7.15~7.21(2H,m), 7.52(1H,dd,J=13.5,2.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1754, 2112 MS(m/z): 351(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -88.6° (c=0.1,DMSO)
203		橙色液体 NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.25(6H,s), 2.48(2H,t,J=7.5Hz), 2.85(3H,s), 3.23(2H,t,J=7.5Hz), 3.59(1H,dd,J=13.5,4.5Hz), 3.69(1H,dd,J=13.5,4.5Hz), 3.81(1H,dd,J=9.6Hz), 4.04(1H,t,J=9Hz), 4.70~4.80(1H,m), 6.91(1H,t,J=9Hz), 7.10(1H,dd,J=9.2,5.5Hz), 7.37(1H,dd,J=14.5,2.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1754, 2112 MS(m/z): 336(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -112.6° (c=0.1,DMSO)

【0116】

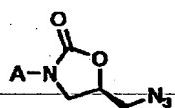
【表50】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
204		<p>黃褐色液体 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta, \text{ppm}: 2.25(6\text{H},\text{s}), 2.52(2\text{H},\text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.98(2\text{H},\text{t}, J=7.5\text{Hz}), 3.60(1\text{H},\text{d}, J=13.4, 4.5\text{Hz}), 3.73(1\text{H},\text{dd}, J=13.4, 4.5\text{Hz}), 3.85(1\text{H},\text{dd}, J=9.6\text{Hz}), 4.07(1\text{H},\text{t}, J=9\text{Hz}), 4.75-4.85(1\text{H},\text{m}), 7.20(1\text{H},\text{dd}, J=8.5, 2.5\text{Hz}), 7.42(1\text{H},\text{t}, J=8.5\text{Hz}), 7.46(1\text{H},\text{dd}, J=1.5, 2.5\text{Hz})$ $\text{IR } \nu (\text{liq.}) \text{ cm}^{-1}: 1756, 2112$ $\text{MS}(\text{m/z}): 339(\text{M}^+)$ $\text{比旋光度} [\alpha]_D^{20}-95.9^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$ </p>
205		<p>無色プリズム状晶 [AcOEt] $\text{mp}, 112 \sim 113^\circ\text{C}$ $\text{元素分析値 C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ $\text{理論値 C}, 55.16; \text{H}, 5.79; \text{N}, 26.80$ $\text{実験値 C}, 55.12; \text{H}, 5.60; \text{N}, 26.73$ $\text{比旋光度} [\alpha]_D^{20}-142.0^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$ </p>
206		<p>淡褐色結晶 $\text{NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6) \delta, \text{ppm}: 2.75(6\text{H},\text{s}), 3.66(1\text{H},\text{dd}, J=13.5, 5.5\text{Hz}), 3.70-3.75(2\text{H},\text{m}), 4.10(1\text{H},\text{t}, J=9\text{Hz}), 4.80-4.90(1\text{H},\text{m}), 6.98(1\text{H},\text{t}, J=9\text{Hz}), 7.15(1\text{H},\text{dd}, J=9, 2.5\text{Hz}), 7.43(1\text{H},\text{dd}, J=15.5, 2.5\text{Hz})$ $\text{IR } \nu (\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}: 1752, 2108$ $\text{MS}(\text{m/z}): 279(\text{M}^+)$ $\text{比旋光度} [\alpha]_D^{20}-137.8^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$ </p>
207		<p>褐色液体 $\text{NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6) \delta, \text{ppm}: 1.03(3\text{H},\text{t}, J=7\text{Hz}), 2.73(3\text{H},\text{s}), 3.12(2\text{H},\text{q}, J=7\text{Hz}), 3.67(1\text{H},\text{d}, J=13.5, 5.5\text{Hz}), 3.70-3.80(2\text{H},\text{m}), 4.10(1\text{H},\text{t}, J=9\text{Hz}), 4.80-4.90(1\text{H},\text{m}), 6.98(1\text{H},\text{t}, J=9\text{Hz}), 7.16(1\text{H},\text{dd}, J=9, 2.5\text{Hz}), 7.42(1\text{H},\text{dd}, J=15.5, 2.5\text{Hz})$ $\text{IR } \nu (\text{liq.}) \text{ cm}^{-1}: 1756, 2112$ $\text{MS}(\text{m/z}): 293(\text{M}^+)$ $\text{比旋光度} [\alpha]_D^{20}-134.8^\circ \text{ (c=0.1,DMSO)}$ </p>

【0117】

【表51】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
208		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 0.99(6H,t,J=7.5Hz), 3.12(4H,q,J=7.5Hz), 3.67(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 3.70-3.80(2H,m), 4.11(1H,t,J=9Hz), 4.80-4.90(1H,m), 7.03(1H,t,J=9Hz), 7.17(1H,dd,J=9,2.5Hz), 7.42(1H,dd,J=15.5,2.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1756, 2112</p> <p>MS(m/z): 307(M⁺)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$-105.8° (c=0.1,DMSO)</p>
209		<p>無色針状晶[iso-PrOH] mp.104~105.5°C</p> <p>元素分析值 C₁₄H₁₆N₄O₂ 理論値 C,61.75;H,5.92;N,20.58 実験値 C,61.64;H,5.73;N,20.54 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$-135.9° (c=0.1,DMSO)</p>
210		<p>無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp.111~112.5°C</p> <p>元素分析值 C₂₀H₂₆FN₅O₅ 理論値 C,55.16;H,6.02;N,16.08 実験値 C,55.07;H,6.15;N,15.88 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$-86.3° (c=0.1,DMSO)</p>
211		<p>無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp.122~123°C</p> <p>元素分析值 C₁₈H₂₂FN₅O₅ 理論値 C,53.07;H,5.44;N,17.19 実験値 C,53.02;H,5.66;N,17.22 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$-96.8° (c=0.1,DMSO)</p>
212		<p>無色針状晶[AcOEt] mp.192~193°C</p> <p>元素分析值 C₁₆H₁₆FN₅O₂ 理論値 C,61.18;H,4.56;N,19.82 実験値 C,61.01;H,4.46;N,19.43 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$-120.7° (c=0.1,DMSO)</p>

【0118】参考例213

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン

(R)-5-アジドメチル-3-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン 1.00g に、1.6%塩化水素酢酸エチル溶液20mlを加えて室温で30分間攪拌し、析出した結晶を汎取した。結晶に水及び10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し淡褐色結晶 0.72gを得た。イソプロパノールから再結晶して融点114~115°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₄H₁₇FN₆O₂

理論値 C, 52.49; H, 5.35; N, 26.24

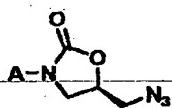
実験値 C, 52.24; H, 5.21; N, 26.15

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -127.3° (c=0.1, DMSO)

【0119】参考例213と同様にして参考例214から215の化合物を得た。

【0120】

【表52】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
214		<p>無色プリズム状晶 [MeOH] mp. 169~170°C 元素分析値 C₁₅H₁₈FN₅O₃·HCl 理論値 C, 48.46; H, 5.15; N, 18.84 実験値 C, 48.23; H, 5.12; N, 18.65 比旋光度 [α]_D²⁰-99.8° (c=0.1, DMSO)</p>
215		<p>淡褐色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 3.67(1H, dd, J=14.6Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.02(2H, dd, J=12.5Hz), 4.12(1H, t, J=9Hz), 4.41(2H, dd, J=12.7Hz), 4.80-4.90(1H, m), 5.05-5.15(1H, m), 7.05(1H, t, J=9Hz), 7.22(1H, dd, J=9.2Hz), 7.60(1H, dd, J=13.5, 2Hz), 9.46(1H, br-s) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1744, 2116 MS(m/z): 343(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-108.6° (c=0.1, DMSO)</p>

【0121】参考例216

(R)-5-アジドメチル-3-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン
 (R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン5.00gと炭酸カリウム2.16gの無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液に、室温下ヨウ化カルリム1.40mlを滴下し3時間室温攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、淡褐色結晶

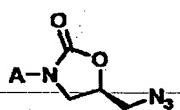
4.53gを得た。酢酸エチル-n-ヘプタンの混液から再結晶し、融点90~91°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₆H₂₁FN₆O₂
 理論値 C, 55.16; H, 6.08; N, 24.12
 実験値 C, 55.22; H, 6.20; N, 24.03
 比旋光度 [α]_D²⁰-120.9° (c=0.1, DMSO)

【0122】参考例216と同様にして参考例217から220の化合物を得た。

【0123】

【表53】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
217		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp.113.5~114.5°C 元素分析值 C ₁₇ H ₂₃ FN ₆ O ₂ 理論値 C,56.34;H,6.40;N,23.19 実験値 C,56.32;H,6.48;N,23.17 比旋光度 [α] _D ²⁰ -114.3° (c=0.1,DMSO)
218		淡黄色鱗片状晶[iso-PrOH] mp.102~103°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₅ FN ₆ O ₂ ·1/8H ₂ O 理論値 C,57.09;H,6.72;N,22.19 実験値 C,57.10;H,6.86;N,22.20 比旋光度 [α] _D ²⁰ -104.8° (c=0.1,DMSO)
219		無色針状晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp.125~126.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₃ FN ₆ O ₄ 理論値 C,53.20;H,5.70;N,20.68 実験値 C,53.03;H,5.47;N,20.49 比旋光度 [α] _D ²⁰ -101.5° (c=0.1,DMSO)
220		無色結晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp.64.5~66°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₇ FN ₆ O ₄ 理論値 C,55.29;H,6.26;N,19.34 実験値 C,55.25;H,6.33;N,19.31 比旋光度 [α] _D ²⁰ -89.0° (c=0.1,DMSO)

【0124】参考例221

(R)-3-[4-[4-(5-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル]ビペラジン-1-イル]プロピオン酸エチル

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-(ビペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン7.00gとアクリル酸エチル3.56mlのエタノール70ml溶液を1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジエチルエーテル)で精製して、無色結晶7.50gを得た。イソプロパノールから再結晶して融点82~83°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₉H₂₅FN₆O₄

理論値 C, 54.28; H, 5.99; N, 19.99

実験値 C, 53.99; H, 5.88; N, 19.97

比旋光度 [α]_D²⁰-95.0° (c=0.1, DMSO)

【0125】参考例222

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-[4-(3-メトキシプロピオニル)ビペラジン-1-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-

(ビペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン5.00gとトリエチルアミン3.26mlのテトラヒドロフラン50ml溶液に氷冷攪拌下、3-メトキシプロピオニルクロリド2.30gのテトラヒドロフラン10ml溶液を滴下した後、1時間氷冷攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロパノール-ジイソプロピルエーテルの混液で結晶化し、淡黄色結晶4.35gを得た。エタノールから再結晶して融点9.9~101°Cの淡黄色プリズム状晶を得た。

元素分析値 C₁₈H₂₃FN₆O₄

理論値 C, 53.20; H, 5.70; N, 20.68

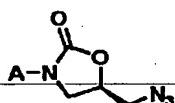
実験値 C, 53.07; H, 5.68; N, 20.75

比旋光度 [α]_D²⁰-106.9° (c=0.1,DMSO)

【0126】参考例222と同様にして参考例223から226の化合物を得た。

【0127】

【表54】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
223		淡褐色プリズム状晶[EtOH] mp. 105~106°C 元素分析值 C ₁₅ H ₁₉ FN ₅ O ₄ 理論値 C, 50.79; H, 5.06; N, 22.21 実験値 C, 50.66; H, 5.16; N, 22.20 比旋光度 [α] _D ²⁰ -103.9° (c=0.1, DMSO)
224		淡褐色プリズム状晶[iso-PrOH] mp. 80~81.5°C 元素分析值 C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₅ 理論値 C, 51.91; H, 5.12; N, 17.80 実験値 C, 51.91; H, 4.87; N, 17.75 比旋光度 [α] _D ²⁰ -98.6° (c=0.1, DMSO)
225		淡黄色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.50~1.70(2H,m), 1.80~2.00(2H,m), 2.57(2H,t,J=6Hz), 3.20~3.40(2H,m), 3.23(3H,s), 3.56(2H,t,J=6Hz), 3.65~3.85(4H,m), 3.67(1H,dd,J=13.5, 5.5Hz), 4.12(1H,t,J=9Hz), 4.50~4.60(1H,m), 4.80~4.90(1H,m), 7.22(1H,dd,J=9.2, 5.2Hz), 7.27(1H,t,J=9Hz), 7.54(1H,dd,J=13.5, 5.2, 5Hz) IR ν(liq.) cm ⁻¹ : 1756, 2112 MS(m/z): 421(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -86.2° (c=0.1, DMSO)
226		淡褐色プリズム状晶[iso-PrOH] mp. 82~83°C 元素分析值 C ₁₅ H ₁₉ FN ₅ O ₅ 理論値 C, 49.32; H, 4.41; N, 19.17 実験値 C, 49.05; H, 4.32; N, 19.18 比旋光度 [α] _D ²⁰ -103.9° (c=0.1, DMSO)

【0128】参考例227

(S)-5-アミノメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン

(R)-5-アジドメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン8.50gとトリフェニルホスフィン7.68gの無水テトラヒドロフラン130ml溶液を、室温で15時間攪拌した。この混合液に水4.8mlを加え40°Cで14時間加熱攪拌した。冷後、反応液に水100mlを加え10%塩酸で酸性とした後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を炭酸カリウムでアルカリ性とした後、ジクロ

ロメタン-メタノール(30:1)の混液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し、無色結晶6.88gを得た。酢酸エチルから再結晶し、融点119.5~121°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₄H₁₉N₃O₂S

理論値 C, 57.31; H, 6.53; N, 14.32

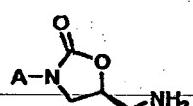
実験値 C, 57.36; H, 6.45; N, 14.06

比旋光度 [α]_D²⁰-35.9° (c=0.1, DMSO)

【0129】参考例227と同様にして参考例228から278の化合物を得た。

【0130】

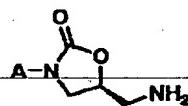
【表55】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
228		<p>無色結晶[AcOEt] mp.100~101.5°C 元素分析值 C₁₄H₁₈FN₃O₂ 理論値 C.60.20;H.6.50;N.15.04 実験値 C.60.16;H.6.44;N.15.18 比旋光度 [α]_D²⁰-38.9° (c=0.1,DMSO)</p>
229		<p>淡褐色結晶[iso-PrOH-iso-Pr₂O] mp.90~92°C 元素分析值 C₁₅H₂₀FN₃O₂ 理論値 C.61.42;H.6.87;N.14.32 実験値 C.61.16;H.6.56;N.14.40 比旋光度 [α]_D²⁰-36.1° (c=0.1,DMSO)</p>
230		<p>無色針状晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp.102~102.5°C 元素分析值 C₁₅H₂₂FN₃O₃ 理論値 C.59.43;H.6.86;N.12.99 実験値 C.59.13;H.6.72;N.12.89 比旋光度 [α]_D²⁰-35.0° (c=0.1,DMSO)</p>
231		<p>淡褐色結晶[iso-PrOH] mp.85~86.5°C 元素分析值 C₁₇H₂₄FN₃O₃ 理論値 C.60.52;H.7.17;N.12.45 実験値 C.60.28;H.7.42;N.12.42 比旋光度 [α]_D²⁰-29.1° (c=0.1,DMSO)</p>
232		<p>無色針状晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp.111.5~113°C 元素分析值 C₁₅H₂₂FN₃O₂ 理論値 C.62.52;H.7.21;N.13.67 実験値 C.62.43;H.7.43;N.13.59 比旋光度 [α]_D²⁰-35.9° (c=0.1,DMSO)</p>
233		<p>無色板状晶[iso-PrOH] mp.113~114°C 元素分析值 C₁₇H₂₄FN₃O₂ 理論値 C.63.52;H.7.53;N.13.07 実験値 C.63.34;H.7.84;N.12.97 比旋光度 [α]_D²⁰-35.9° (c=0.1,DMSO)</p>

【0131】

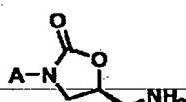
【表56】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
234		<p>無色結晶[iso-PrOH] mp.120.5~122°C 元素分析值 C₂₂H₂₆FN₃O₂ 理論値 C,68.91;H,6.83;N,10.96 実験値 C,68.93;H,6.80;N,10.99 比旋光度 [α]_D²⁰-28.9° (c=0.1,DMSO)</p>
235		<p>淡褐色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.52(2H,br-s), 1.55-1.65(2H,m), 1.90-2.00(2H,m), 2.70-2.85(3H,m), 2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.15-3.25(2H,m), 3.27(3H,s), 3.40-3.50(1H,m), 3.45(2H,t,J=5Hz), 3.56(2H,t,J=5Hz), 3.81(1H,dd,J=9,6.5Hz), 4.01(1H,t,J=9Hz), 4.55-4.65(1H,m), 7.05(1H,t,J=9Hz), 7.17(1H,dd,J=9,2.5Hz), 7.46(1H,dd,J=15,2.5Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1744, 3380 MS(m/z): 367(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-30.1° (c=0.1,DMSO)</p>
236		<p>淡褐色結晶[AcOEt] mp.105~106.5°C 元素分析值 C₁₄H₁₈FN₃O₃ 理論値 C,56.94;H,6.14;N,14.23 実験値 C,56.68;H,5.92;N,14.00 比旋光度 [α]_D²⁰-36.1° (c=0.1,DMSO)</p>
237		<p>褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.54(2H,br-s), 2.79(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.84(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.26(3H,s), 3.45(2H,t,J=4.5Hz), 3.53(2H,t,J=4.5Hz), 3.60-3.65(2H,m), 3.78(1H,dd,J=8.5,6.5Hz), 3.98(1H,t,J=8.5Hz), 4.05-4.15(2H,m), 4.35-4.45(1H,m), 4.50-4.60(1H,m), 6.57(1H,t,J=8.5Hz), 7.12(1H,dd,J=8.5,2Hz), 7.38(1H,dd,J=14.5,2Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1744, 3384 MS(m/z): 339(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-27.9° (c=0.1,DMSO)</p>

【0132】

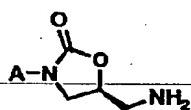
【表57】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
238		<p>無色結晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp.87~87.5°C 元素分析値 C₁₆H₂₂FN₂O₂ 理論値 C,62.52;H,7.21;N,13.67 実験値 C,62.23;H,7.28;N,13.51 比旋光度 [α]_D²⁰-44.0° (c=0.1,DMSO)</p>
239		<p>無色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.51(2H,br-s), 2.80(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.96(4H,t,J=5Hz), 3.33(3H,s), 3.68(2H,t,J=5Hz), 3.71(4H,t,J=5Hz), 3.81(1H,dd,J=9.6,5Hz), 4.02(1H,t,J=9Hz), 4.09(2H,t,J=5Hz), 4.52~4.60(1H,m), 6.87(1H,d,J=8.5Hz), 6.98(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 7.27(1H,d,J=2.5Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1748, 3496 MS(m/z): 351(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-25.0° (c=0.1,DMSO)</p>
240		<p>淡褐色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.01(3H,t,J=7.5Hz), 1.58(2H,br-s), 1.76(2H,sex,J=7.5Hz), 2.75~2.90(2H,m), 2.95(4H,t,J=5Hz), 3.72(4H,t,J=5Hz), 3.81(1H,dd,J=9.6,5Hz), 3.93(2H,t,J=7.5Hz), 4.02(1H,t,J=9Hz), 4.53~4.60(1H,m), 6.87(1H,d,J=9Hz), 6.94(1H,dd,J=9.2,5Hz), 7.29(1H,d,J=2.5Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1732, 3388 MS(m/z): 335(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-28.0° (c=0.1,DMSO)</p>
241		<p>無色無晶形固体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.27(3H,s), 2.80(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.07(2H,br-s), 3.82(1H,dd,J=8.5,6Hz), 4.02(1H,t,J=8.5Hz), 4.53~4.61(1H,m), 7.18(2H,d,J=8.5Hz), 7.43(2H,d,J=8.5Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1748, 3356 MS(m/z): 206(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-38.1° (c=0.1,DMSO)</p>

【0133】

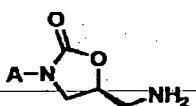
【表58】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
242		<p>無色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.52(2H,br-s), 2.31(3H,s), 2.80(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 2.86(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 3.83(1H,dd,J=8.5,6Hz), 4.04(1H,t,J=8.5Hz), 4.55-4.61(1H,m), 6.93(1H,d,J=8Hz), 7.25(1H,t,J=8Hz), 7.35-7.40(2H,m)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1748, 3392</p> <p>MS(m/z): 206(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-36.9° (c=0.1,DMSO)</p>
243		<p>淡黄色结晶</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.60(2H,br-s), 2.19(3H,s), 2.22(3H,s), 2.80(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 3.81(1H,dd,J=9.6Hz), 4.01(1H,t,J=9Hz), 4.50-4.60(1H,m), 7.11(1H,d,J=8.5Hz), 7.27(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 7.32(1H,d,J=2.5Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1730, 3420</p> <p>MS(m/z): 220(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-37.0° (c=0.1,DMSO)</p>
244		<p>無色结晶</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.17(3H,t,J=7.5Hz), 2.35(2H,br-s), 2.58(2H,q,J=7.5Hz), 2.81(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5.5Hz), 3.83(1H,dd,J=9.5Hz), 4.03(1H,t,J=9Hz), 4.55-4.65(1H,m), 7.20(2H,d,J=8.5Hz), 7.46(2H,d,J=8.5Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1730, 3356</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-38.1° (c=0.1,DMSO)</p>
245		<p>無色プリズム状晶[AcOEt-n-Hexane] mp,80~81°C</p> <p>元素分析値 C₁₁H₁₄N₂O₃ 理論値 C,59.45;H,6.35;N,12.61 実験値 C,59.49;H,6.32;N,12.60</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-59.0° (c=0.5,MeOH)</p>

【0134】

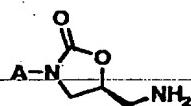
【表59】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
246		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.80(2H,br-s), 2.81(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.86(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.74(3H,s), 3.76(3H,s), 3.82(1H,d,d,J=8.5,6.5Hz), 4.03(1H,t,J=8.5Hz), 4.55-4.65(1H,m), 6.90-7.00(2H,m), 7.30-7.35(1H,m)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1736, 3436</p> <p>MS(m/z): 252(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-38.2° (c=0.1,DMSO)</p>
247		<p>無色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.97(3H,t,J=7.5Hz), 1.71(2H,sex,J=7.5Hz), 2.80(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.10(2H,br-s), 3.81(1H,dd,J=8.5,6.5Hz), 3.91(2H,t,J=7.5Hz), 4.01(1H,t,J=8.5Hz), 4.50-4.60(1H,m), 6.94(2H,d,J=9Hz), 7.44(2H,d,J=9Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1732, 3336</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-37.0° (c=0.1,DMSO)</p>
248		<p>無色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.89(3H,t,J=7.5Hz), 1.30(2H,sex,J=7.5Hz), 1.54(2H,quin,J=7.5Hz), 2.55(2H,t,J=7.5Hz), 2.80(1H,d,d,J=13.5,5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.13(2H,br-s), 3.83(1H,dd,J=9.6,5Hz), 4.03(1H,t,J=9Hz), 4.50-4.60(1H,m), 7.18(2H,d,J=8.5Hz), 7.45(2H,d,J=8.5Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1748, 3356</p> <p>MS(m/z): 248(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-35.8° (c=0.1,DMSO)</p>

【0135】

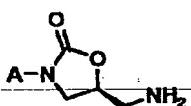
【表60】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
249		<p>淡褐色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.81(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.86(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.84(2H,br-s), 3.85(1H,dd,J=8.5,5Hz), 4.05(1H,t,J=8.5Hz), 4.55-4.65(1H,m), 7.21(2H,t,J=9Hz), 7.55-7.60(2H,m) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1728, 3328 MS(m/z): 210(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-40.0° (c=0.1,DMSO)</p>
250		<p>無色結晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp,47~49°C 元素分析值 C₁₀H₁₀F₂N₂O₂ 理論値 C,52.63;H,4.42;N,12.28 実験値 C,52.84;H,4.41;N,12.17 比旋光度 [α]_D²⁰-37.0° (c=0.5,MeOH)</p>
251		<p>淡褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.83(2H,br-s), 2.81(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.87(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.85(1H,dd,J=9.5Hz), 4.05(1H,t,J=9Hz), 4.55-4.65(1H,m), 7.42(2H,d,J=8.5Hz), 7.59(2H,d,J=8.5Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1732, 3332 MS(m/z): 226(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-40.5° (c=0.1,DMSO)</p>
252		<p>無色結晶[iso-PrOH-iso-Pr₂O] mp,60~62°C 元素分析値 C₁₁H₁₁F₃N₂O₂ 理論値 C,50.77;H,4.26;N,10.77 実験値 C,50.76;H,4.14;N,10.73 比旋光度 [α]_D²⁰-33.0° (c=0.1,DMSO)</p>
253		<p>無色プリズム状晶[AcOEt] mp,110~111°C 元素分析値 C₁₆H₁₆N₂O₂ 理論値 C,67.59;H,5.67;N,9.85 実験値 C,67.31;H,5.69;N,9.84 比旋光度 [α]_D²⁰-51.5° (c=0.5,MeOH)</p>

【0136】

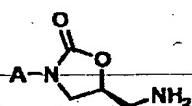
【表61】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
254		<p>淡黄色结晶 [AcOEt-n-Hexane] mp, 78~79°C 元素分析值 C₁₅H₁₄FN₃O₃ 理論値 C,59.40;H,4.65;N,13.85 実験値 C,59.35;H,4.73;N,13.77 比旋光度 [α]_D²⁰-40.1° (c=0.1,DMSO)</p>
255		<p>淡黄色结晶 NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.31(2H,br-s), 2.98(1H,dd,J=13.5,4.5Hz), 3.11(1H,dd,J=13.5,4.5Hz), 3.45(3H,s), 3.76(2H,t,J=4.5Hz), 3.82(1H,dd,J=8.5,6.5Hz), 4.00(1H,t,J=8.5Hz), 4.18(2H,t,J=4.5Hz), 4.60~4.70(1H,m), 7.00(1H,t,J=9Hz), 7.10~7.20(1H,m), 7.47(1H,dd,J=13.3Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1746, 3328, 3396 MS(m/z): 284(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-33.0° (c=0.1,DMSO)</p>
256		<p>無色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.22(6H,s), 2.63(2H,t,J=6Hz), 2.80(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.86(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.19(2H,br-s), 3.82(1H,dd,J=8.5,6.5Hz), 4.02(1H,t,J=8.5Hz), 4.10(2H,t,J=6Hz), 4.55~4.61(1H,m), 7.14~7.21(2H,m), 7.52(1H,dd,J=15.5,2.5Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1730, 3328 MS(m/z): 297(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-40.0° (c=0.1,DMSO)</p>
257		<p>淡黄色プリズム状晶 [iso-PrOH-iso-Pr₂O] mp, 61~63°C 元素分析值 C₁₅H₂₂FN₃O₃ 理論値 C,57.86;H,7.12;N,13.50 実験値 C,57.61;H,6.78;N,13.19 比旋光度 [α]_D²⁰-33.1° (c=0.1,DMSO)</p>

【0137】

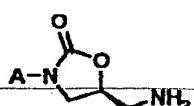
【表62】



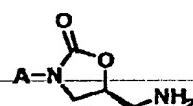
参考例	A	物性【再結晶溶媒】
258		<p>無色無晶形固体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.53(2H,quin,J=7Hz), 1.55(2H,br-s), 1.72(2H,quin,J=7Hz), 2.12(6H,s), 2.24(2H,t,J=7Hz), 2.79(1H,d,d,J=13.5,5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.82(1H,dd,J=9.6Hz), 4.02(1H,t,J=9Hz), 4.03(2H,t,J=7Hz), 4.54-4.61(1H,m), 7.16(1H,t,J=9Hz), 7.19(1H,dd,J=9.2,5Hz), 7.54(1H,dd,J=14.2,5Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1728, 3336, 3420 MS(m/z): 325(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-24.1° (c=0.1,DMSO)</p>
259		<p>淡褐色液体 NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.44(2H,br-s), 2.26(6H,s), 2.48(2H,t,J=7.5Hz), 2.84(3H,s), 2.97(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.10(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.22(2H,t,J=7.5Hz), 3.81(1H,dd,J=8.5,6.5Hz), 4.00(1H,t,J=8.5Hz), 4.60-4.70(1H,m), 6.91(1H,t,J=9Hz), 7.05-7.15(1H,m), 7.38(1H,dd,J=14.5,2.5Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1750, 3384 MS(m/z): 310(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-34.8° (c=0.1,DMSO)</p>
260		<p>黄色液体 NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.25(2H,br-s), 2.25(6H,s), 2.51(2H,t,J=7.5Hz), 2.96(2H,t,J=7.5Hz), 2.95-3.00(1H,m), 3.13(1H,dd,J=13.5,4.5Hz), 3.86(1H,dd,J=8.5,6.5Hz), 4.02(1H,t,J=8.5Hz), 4.65-4.70(1H,m), 7.21(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 7.41(1H,t,J=8.5Hz), 7.47(1H,dd,J=11.5,2.5Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1754, 3384 MS(m/z): 313(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-42.8° (c=0.1,DMSO)</p>

【0138】

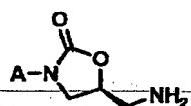
【表63】



参考例	A	物性【再結晶溶媒】
261		<p>淡褐色針狀晶 [AcOEt-iso-Pr₂O] mp.91.5~92°C 元素分析值 C₁₂H₁₇N₃O₂ 理論値 C,61.26;H,7.28;N,17.86 実験値 C,60.90;H,7.16;N,17.60 比旋光度 [α]_D²⁰-32.9° (c=0.1,DMSO)</p>
262		<p>赤褐色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.88(2H,br-s), 2.74(6H,s), 2.79(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.80(1H,dd,J=9,6Hz), 4.00(1H,t,J=9Hz), 4.50~4.65(1H,m), 6.97(1H,t,J=8.5Hz), 7.16(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 7.44(1H,dd,J=15.5,2.5Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1732,3336,3372 MS(m/z):253(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-45.0° (c=0.1,DMSO)</p>
263		<p>無色結晶 [AcOEt-iso-Pr₂O] mp.51~52°C 元素分析值 C₁₃H₁₈FN₃O₂ 理論値 C,58.41;H,6.79;N,15.72 実験値 C,58.42;H,6.78;N,15.52 比旋光度 [α]_D²⁰-45.8° (c=0.1,DMSO)</p>
264		<p>褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.99(6H,t,J=7.5Hz), 1.55(2H,br-s), 2.80(1H,dd,J=14.5Hz), 2.85(1H,dd,J=14.5Hz), 3.11(4H,q,J=7.5Hz), 3.81(1H,dd,J=9,6.5Hz), 4.02(1H,t,J=9Hz), 4.55~4.65(1H,m), 7.02(1H,t,J=9.5Hz), 7.17(1H,dd,J=9.5,2.5Hz), 7.43(1H,d,J=15.5,2.5Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1750,3392 MS(m/z):281(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-33.3° (c=0.1,DMSO)</p>
265		<p>無色プリズム状晶 [iso-PrOH-n-Hexane] mp.81~82.5°C 元素分析值 C₁₄H₁₈N₂O₂ 理論値 C,68.27;H,7.37;N,11.37 実験値 C,68.03;H,7.53;N,11.31 比旋光度 [α]_D²⁰-36.0° (c=0.1,DMSO)</p>



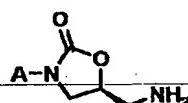
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
266		<p>淡褐色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.21(3H,t,J=7.5Hz), 2.15(2H,br-s), 2.68(4H,t,J=4.5Hz), 2.80(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.99(4H,t,J=4.5Hz), 3.26(2H,s), 3.81(1H,dd,J=9.6,5Hz), 4.02(1H,t,J=9Hz) z), 4.11(2H,q,J=7.5Hz), 4.55-4.65(1H,m), 7.05(1H,t,J=9Hz), 7.18(1H,dd,J=9,2.5Hz), 7.47(1H,dd,J=14.5,2.5Hz) IR ν(KBr) cm⁻¹: 1740, 3388 MS(m/z): 380(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-34.0° (c=0.1,DMSO)</p>
267		<p>無色結晶[iso-PrOH-iso-Pr₂O] mp,88~88.5°C 元素分析値 C₁₉H₂₇FN₄O₄ 理論値 C,57.85;H,6.90;N,14.20 実験値 C,57.57;H,7.15;N,14.06 比旋光度 [α]_D²⁰-30.0° (c=0.1,DMSO)</p>
268		<p>淡褐色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.19(3H,t,J=7.5Hz), 1.71(2H,quin,J=7.5Hz), 1.71(2H,br-s), 2.31(2H,t,J=7.5Hz), 2.34(2H,t,J=7.5Hz), 2.50(4H,t,J=5Hz), 2.80(1H,dd,J=13.5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.97(4H,t,J=5Hz), 3.81(1H,dd,J=9.6,5Hz), 4.01(1H,t,J=9Hz), 4.06(2H,q,J=7.5Hz), 4.55-4.65(1H,m), 7.03(1H,t,J=9Hz), 7.18(1H,dd,J=9,2.5Hz), 7.47(1H,dd,J=15.5,2.5Hz) IR ν(liq.) cm⁻¹: 1732, 3348 MS(m/z): 408(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰-26.9° (c=0.1,DMSO)</p>
269		<p>無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp,109~111°C 元素分析値 C₁₈H₂₁FN₄O₄ 理論値 C,54.54;H,6.01;N,15.90 実験値 C,54.31;H,6.00;N,15.83 比旋光度 [α]_D²⁰-29.7° (c=0.07,DMSO)</p>



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
270		<p>淡黄色结晶[iso-PrOH] mp.134~135°C 元素分析值 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4$ 理論値 C,56.83;H,6.62;N,14.73 実験値 C,56.86;H,6.74;N,14.66 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}-35.0^\circ$ ($c=0.1, \text{DMSO}$)</p>
271		<p>淡黄色结晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.89(2H,br-s), 2.22(3H,s), 2.46(4H,t,J=5Hz), 2.79(1H,dd,J=14.5Hz), 2.84(1H,dd,J=14.5Hz), 2.98(4H,t,J=5Hz), 3.81(1H,dd,J=9.6Hz), 4.01(1H,t,J=9Hz), 4.54~4.61(1H,m), 7.03(1H,t,J=8.5Hz), 7.18(1H,dd,J=8.5,2Hz), 7.46(1H,dd,J=15.5,2Hz) IR-ν (KBr) cm⁻¹: 1734, 3328, 3372 MS(m/z): 308(M⁺) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}-34.0^\circ$ ($c=0.1, \text{DMSO}$)</p>
272		<p>無色針状晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp.104~105.5°C 元素分析值 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$ 理論値 C,59.61;H,7.19;N,17.38 実験値 C,59.46;H,7.17;N,17.37 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}-37.0^\circ$ ($c=0.1, \text{DMSO}$)</p>
273		<p>淡褐色結晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp.93~95°C 元素分析值 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$ 理論値 C,60.70;H,7.49;N,16.65 実験値 C,60.47;H,7.38;N,16.55 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}-37.9^\circ$ ($c=0.1, \text{DMSO}$)</p>
274		<p>淡黄色結晶[iso-PrOH-iso-Pr₂O] mp.98~100°C 元素分析值 $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$ 理論値 C,60.45;H,7.83;N,15.67 実験値 C,60.62;H,7.81;N,15.46 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}-34.1^\circ$ ($c=0.1, \text{DMSO}$)</p>

【0141】

【表66】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
275		<p>淡黃褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.62(2H,m), 1.82(2H,br-s), 1.85-1.92(2H,m), 2.81(1H,dd,J=14.5Hz), 2.86(1H,dd,J=14.5Hz), 3.22-3.29(2H,m), 3.60(3H,s), 3.64-3.70(2H,m), 3.82(1H,dd,J=9.6Hz), 4.03(1H,t,J=9Hz), 4.45-4.52(1H,m), 4.57-4.63(1H,m), 7.22(1H,dd,J=9.2,5Hz), 7.25(1H,t,J=9Hz), 7.54(1H,dd,J=13.5,2.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1688, 1748, 3368</p> <p>MS(m/z): 367(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-26.0° (c=0.1,DMSO)</p>
276		<p>無色プリズム状晶[AcOEt]</p> <p>mp.119.5~122°C</p> <p>元素分析値 C₁₅H₁₈FN₃O₅·1/6H₂O 理論値 C, 52.63; H, 5.40; N, 12.28 実験値 C, 52.49; H, 5.29; N, 12.27</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-30.9° (c=0.1,DMSO)</p>
277		<p>淡黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.50-1.70(2H,m), 1.80-2.00(2H,m), 1.91(2H,br-s), 2.57(2H,t,J=6.5Hz), 2.81(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.86(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.20-3.40(2H,m), 3.23(3H,s), 3.56(2H,t,J=6.5Hz), 3.82(1H,dd,J=9.6Hz), 4.03(1H,t,J=9Hz), 4.45-4.55(1H,m), 4.55-4.65(1H,m), 7.22(1H,dd,J=9.2,5Hz), 7.25(1H,t,J=9Hz), 7.54(1H,dd,J=13.5,2.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1634, 1750, 3464</p> <p>MS(m/z): 395(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-34.7° (c=0.1,DMSO)</p>
278		<p>淡褐色結晶[DMF]</p> <p>mp.186~188°C</p> <p>元素分析値 C₁₈H₁₈FN₃O₂ 理論値 C, 66.04; H, 5.54; N, 12.84 実験値 C, 66.02; H, 5.50; N, 12.75</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰-35.1° (c=0.1,DMSO)</p>

【0142】実施例1

(S)-N-[2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン-5-イル]メチルジチオカルバミド酸メチル

(S)-5-アミノメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン1.00gとトリエチルアミン0.48mlのジクロロメタン10ml溶液に氷冷攪拌下、二硫化炭素0.40mlを加えた後、同温で4時間攪拌した。この混合液にヨウ化メチル0.22mlを加え、氷冷下で30分間攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出

液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し、淡褐色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点157.5~158.5°Cの淡褐色結晶0.80gを得た。

元素分析値 C₁₆H₂₁N₃O₂S₃

理論値 C, 50.10; H, 5.52; N, 10.96

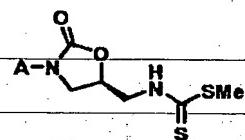
実験値 C, 50.16; H, 5.55; N, 10.77

比旋光度 [α]_D²⁰-27.8° (c=0.1, DMSO)

【0143】実施例1と同様にして実施例2~56の化合物を得た。

【0144】

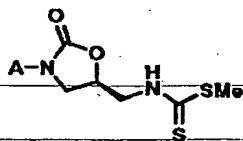
【表67】



実施例	A	物性[再結晶溶媒]
2		<p>無色結晶[MeOH] mp, 106~108°C 元素分析値 C₁₈H₂₀FN₃O₂S₃ 理論値 C,47.86;H,5.02;N,10.46 実験値 C,48.00;H,4.92;N,10.25 比旋光度 [α]_D²⁰-27.9° (c=0.1,DMSO)</p>
3		<p>無色結晶[MeOH] mp, 149.5~151°C 元素分析値 C₁₈H₂₀FN₃O₂S₂ 理論値 C,52.01;H,5.46;N,11.37 実験値 C,52.03;H,5.41;N,11.32 比旋光度 [α]_D²⁰-23.0° (c=0.1,DMSO)</p>
4		<p>無色針状晶[MeOH] mp, 149~152°C 元素分析値 C₁₇H₂₂FN₃O₂S₂ 理論値 C,53.24;H,5.78;N,10.96 実験値 C,53.22;H,5.71;N,10.86 比旋光度 [α]_D²⁰-27.0° (c=0.1,DMSO)</p>
5		<p>無色結晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp, 128~129°C 元素分析値 C₁₈H₂₄FN₃O₃S₂ 理論値 C,52.28;H,5.85;N,10.16 実験値 C,52.20;H,5.84;N,10.09 比旋光度 [α]_D²⁰-26.1° (c=0.1,DMSO)</p>
6		<p>無色結晶[MeOH] mp, 151.5~153.5°C 元素分析値 C₁₉H₂₈FN₃O₃S₂ 理論値 C,53.37;H,6.13;N,9.83 実験値 C,53.36;H,6.04;N,9.85 比旋光度 [α]_D²⁰-27.1° (c=0.1,DMSO)</p>

[0145]

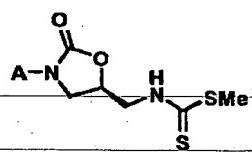
【表68】



実施例	A	物性[再結晶溶媒]
7		<p>無色針状晶[AcOEt] mp.150~151°C 元素分析值 C₁₈H₂₄FN₃O₂S₂ 理論値 C.54.38;H.6.09;N.10.57</p> <p>実験値 C.54.23;H.6.02;N.10.50 比旋光度 [α]_D²⁰-28.9° (c=0.1,DMSO)</p>
8		<p>無色針状晶[MeOH] mp.148~149°C 元素分析值 C₁₉H₂₆FN₃O₂S₂ 理論値 C.55.45;H.6.37;N.10.21</p> <p>実験値 C.55.39;H.6.48;N.10.09 比旋光度 [α]_D²⁰-27.9° (c=0.1,DMSO)</p>
9		<p>無色結晶[iso-PrOH] mp.149.5~151.5°C 元素分析值 C₂₄H₂₈FN₃O₂S₂ 理論値 C.60.86;H.5.96;N.8.87</p> <p>実験値 C.60.83;H.6.02;N.8.81 比旋光度 [α]_D²⁰-12.0° (c=0.1,DMSO)</p>
10		<p>無色針状晶[AcOEt] mp.139.5~141°C 元素分析值 C₂₀H₂₈FN₃O₄S₂ 理論値 C.52.50;H.6.17;N.9.18</p> <p>実験値 C.52.25;H.6.42;N.9.22 比旋光度 [α]_D²⁰-25.1° (c=0.1,DMSO)</p>
11		<p>淡褐色結晶[EtOH] mp.122.5~124.5°C 元素分析值 C₁₆H₂₀FN₃O₂S₂ 理論値 C.49.85;H.5.23;N.10.90</p> <p>実験値 C.49.71;H.5.15;N.10.80 比旋光度 [α]_D²⁰-29.9° (c=0.1,DMSO)</p>

【0146】

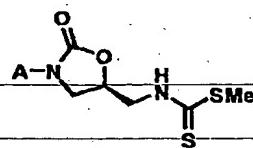
【表69】



実施例	A	物性[再結晶溶媒]
12		<p>無色針状晶[iso-PrOH] mp.112~113.5°C 元素分析值 C₁₈H₂₄FN₃O₂S₂ 理論値 C,50.33;H,5.63;N,9.78 実験値 C,50.20;H,5.85;N,9.72 比旋光度 [α]_D²⁰-24.0° (c=0.1,DMSO)</p>
13		<p>無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp.137.5~138.5°C 元素分析値 C₁₈H₂₄FN₃O₂S₂ 理論値 C,54.38;H,6.09;N,10.57 実験値 C,54.25;H,6.34;N,10.46 比旋光度 [α]_D²⁰-24.1° (c=0.1,DMSO)</p>
14		<p>淡褐色針状晶[AcOEt] mp.164~165.5°C 元素分析値 C₁₉H₂₇N₃O₄S₂ 理論値 C,53.62;H,6.39;N,9.87 実験値 C,53.40;H,6.30;N,9.74 比旋光度 [α]_D²⁰-21.0° (c=0.1,DMSO)</p>
15		<p>無色針状晶[EtOH] mp.148~149.5°C 元素分析値 C₁₉H₂₇N₃O₅S₂ 理論値 C,51.68;H,6.16;N,9.52 実験値 C,51.55;H,6.34;N,9.46 比旋光度 [α]_D²⁰-22.1° (c=0.1,DMSO)</p>
16		<p>無色針状晶[THF-iso-Pr₂O] mp.143.5~145°C 元素分析値 C₁₂H₁₄N₂O₂S₂ 理論値 C,51.04;H,5.00;N,9.92 実験値 C,50.95;H,4.86;N,9.78 比旋光度 [α]_D²⁰-37.9° (c=0.1,DMSO)</p>

[0147]

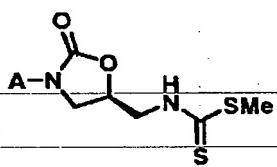
【表70】



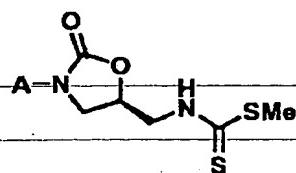
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
17		<p>微黄色針状晶 [EtOH] mp. 147~149°C 元素分析值 C₁₃H₁₆N₂O₂S₂ 理論値 C₁₃H₁₆N₂O₂S₂ 実験値 C₁₃H₁₆N₂O₂S₂ 比旋光度 [α]_D²⁰-35.1° (c=0.1,DMSO)</p>
18		<p>無色結晶 [EtOH] mp. 112.5~113.5°C 元素分析值 C₁₃H₁₆N₂O₂S₂ 理論値 C₁₃H₁₆N₂O₂S₂ 実験値 C₁₃H₁₆N₂O₂S₂ 比旋光度 [α]_D²⁰-36.1° (c=0.1,DMSO)</p>
19		<p>無色羽毛状晶 [MeOH] mp. 120~121°C 元素分析值 C₁₄H₁₈N₂O₂S₂ 理論値 C₁₄H₁₈N₂O₂S₂ 実験値 C₁₄H₁₈N₂O₂S₂ 比旋光度 [α]_D²⁰-35.0° (c=0.1,DMSO)</p>
20		<p>無色針状晶 [EtOH] mp. 128~129°C 元素分析值 C₁₄H₁₈N₂O₂S₂ 理論値 C₁₄H₁₈N₂O₂S₂ 実験値 C₁₄H₁₈N₂O₂S₂ 比旋光度 [α]_D²⁰-37.9° (c=0.1,DMSO)</p>
21		<p>無色針状晶 [AcOEt-n-Hexane] mp. 112~113°C 元素分析值 C₁₃H₁₈N₂O₃S₂ 理論値 C₁₃H₁₈N₂O₃S₂ 実験値 C₁₃H₁₈N₂O₃S₂ 比旋光度 [α]_D²⁰-11.0° (c=0.1,MeOH)</p>

【0148】

【表71】



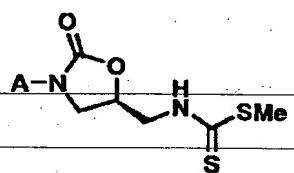
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
22		<p>無色羽毛状晶[iso-PrOH] mp.117~119°C 元素分析值 C₁₅H₂₀N₂O₃S₂ 理論値 C,52.92;H,5.92;N,8.23 実験値 C,52.92;H,6.09;N,8.20 比旋光度 [α]_D²⁰-31.0° (c=0.1,DMSO)</p>
23		<p>無色針状晶[AcOEt] mp.144.5~146°C 元素分析值 C₁₄H₁₈N₂O₄S₂ 理論値 C,49.10;H,5.30;N,8.18 実験値 C,49.01;H,5.25;N,7.99 比旋光度 [α]_D²⁰-30.0° (c=0.1,DMSO)</p>
24		<p>無色結晶[EtOH] mp.111.5~113.5°C 元素分析值 C₁₆H₂₂N₂O₂S₂ 理論値 C,56.77;H,6.55;N,8.28 実験値 C,56.77;H,6.46;N,8.25 比旋光度 [α]_D²⁰-31.0° (c=0.1,DMSO)</p>
25		<p>無色結晶[MeOH] mp.137.5~138.5°C 元素分析值 C₁₂H₁₃FN₂O₂S₂ 理論値 C,47.98;H,4.36;N,9.33 実験値 C,47.90;H,4.28;N,9.31 比旋光度 [α]_D²⁰-32.9° (c=0.1,DMSO)</p>
26		<p>無色針状晶[MeOH] mp.149.5~151.5°C 元素分析值 C₁₂H₁₂F₂N₂O₂S₂ 理論値 C,45.27;H,3.80;N,8.80 実験値 C,45.27;H,3.68;N,8.85 比旋光度 [α]_D²⁰-37.1° (c=0.1,DMSO)</p>



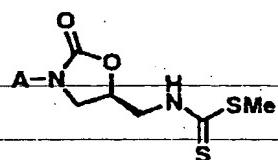
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
27		<p>淡褐色針状晶[EtOH] mp.147~149°C 元素分析值 C₁₂H₁₃ClN₂O₂S₂ 理論値 C.45.49;H.4.14;N.8.84 実験値 C.45.57;H.4.02;N.8.93 比旋光度 [α]_D²⁰-42.2° (c=0.1,DMSO)</p>
28		<p>無色針状晶[EtOH] mp.159.5~161.5°C 元素分析值 C₁₃H₁₃F₃N₂O₂S₂ 理論値 C.44.56;H.3.74;N.8.00 実験値 C.44.54;H.3.66;N.8.05 比旋光度 [α]_D²⁰-28.9° (c=0.1,DMSO)</p>
29		<p>淡黄色プリズム状晶[CH₃CN] mp.164.5~165.5°C 元素分析值 C₁₄H₁₅N₂O₃S₂ 理論値 C.51.83;H.4.97;N.8.63 実験値 C.51.69;H.4.88;N.8.87 比旋光度 [α]_D²⁰-35.0° (c=0.1,DMSO)</p>
30		<p>無色無晶形固体 NMRスペクトル(DMSO-d₆) δ ppm: 2.55(3H,s), 3.85(1H,dd,J=9.6Hz), 3.98~4.00(2H,m), 4.16(1H,t,J=9Hz), 4.90~5.00(1H,m), 6.99(2H,dd,J=8.5;1Hz), 7.06(2H,d,J=9Hz), 7.11(1H,t,J=7.5Hz), 7.37(2H,dd,J=8.5,7.5Hz), 7.55(2H,d,J=9Hz), 10.17(1H,br-s) IR ν (KBr)cm⁻¹: 1738, 3224 比旋光度 [α]_D²⁰-15.0° (c=0.1,MeOH)</p>

【0150】

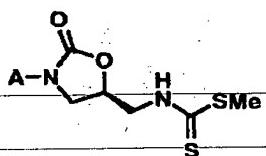
【表73】

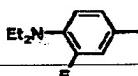
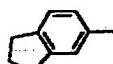
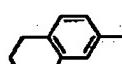
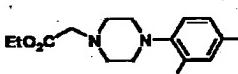


実施例	A	物性[再結晶溶媒]
31		<p>無色結晶[AcOEt] mp.123~125°C 元素分析値 C₁₇H₁₆FN₃O₃S₂ 理論値 C,51.89;H,4.10;N,10.68 実験値 C,52.04;H,4.22;N,10.68 比旋光度 [α]_D²⁰-30.1° (c=0.1,DMSO)</p>
32		<p>無色結晶[AcOEt] mp.128~129°C 元素分析値 C₁₅H₁₉FN₂O₄S₂ 理論値 C,48.11;H,5.11;N,7.48 実験値 C,47.90;H,4.95;N,7.47 比旋光度 [α]_D²⁰-26.0° (c=0.1,DMSO)</p>
33		<p>淡黄色プリズム状晶[EtOH] mp.120~121°C 元素分析値 C₁₆H₂₂FN₃O₃S₂ 理論値 C,49.59;H,5.72;N,10.84 実験値 C,49.47;H,5.46;N,10.62 比旋光度 [α]_D²⁰-25.1° (c=0.1,DMSO)</p>
34		<p>無色結晶[AcOEt] mp.128~130°C 元素分析値 C₁₇H₂₄FN₃O₃S₂ 理論値 C,50.85;H,6.02;N,10.47 実験値 C,50.73;H,5.87;N,10.36 比旋光度 [α]_D²⁰-29.0° (c=0.1,DMSO)</p>
35		<p>無色針状晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp.96.5~98.5°C 元素分析値 C₁₈H₂₆FN₃O₃S₂ 理論値 C,52.03;H,6.31;N,10.11 実験値 C,52.03;H,6.01;N,10.14 比旋光度 [α]_D²⁰-31.1° (c=0.1,DMSO)</p>



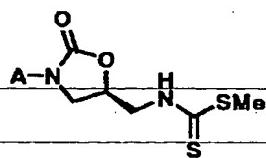
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
36		<p>淡褐色プリズム状晶[EtOH] mp, 124~126°C 元素分析値 C₁₇H₂₅FN₄O₂S₂·2HCl·1/2H₂O 理論値 C,42.32;H,5.85;N,11.61 実験値 C,42.56;H,5.84;N,11.24 比旋光度 [α]_D²⁰-18.2° (c=0.1,DMSO)</p>
37		<p>淡黄色結晶[EtOH] mp, 129~131°C 元素分析値 C₁₆H₂₂FN₃O₂S₃·1/4H₂O 理論値 C,47.09;H,5.56;N,10.30 実験値 C,47.21;H,5.44;N,10.37 比旋光度 [α]_D²⁰-30.9° (c=0.1,DMSO)</p>
38		<p>無色針状晶[iso-PrOH] mp, 145~146.5°C 元素分析値 C₁₄H₁₉N₃O₂S₂ 理論値 C,51.67;H,5.88;N,12.91 実験値 C,51.58;H,5.74;N,12.89 比旋光度 [α]_D²⁰-23.9° (c=0.1,DMSO)</p>
39		<p>淡黄色針状晶[iso-PrOH] mp, 112.5~113°C 元素分析値 C₁₄H₁₈FN₃O₂S₂ 理論値 C,48.96;H,5.28;N,12.24 実験値 C,48.95;H,5.57;N,12.19 比旋光度 [α]_D²⁰-30.0° (c=0.1,DMSO)</p>
40		<p>無色針状晶[iso-PrOH] mp, 112.5~113.5°C 元素分析値 C₁₅H₂₀FN₃O₂S₂ 理論値 C,50.40;H,5.64;N,11.75 実験値 C,50.35;H,5.93;N,11.69 比旋光度 [α]_D²⁰-33.9° (c=0.1,DMSO)</p>



実施例	A	物性[再結晶溶媒]
41		<p>淡黄色針状晶[iso-PrOH] mp,113.5~114.5°C 元素分析值 C₁₆H₂₂FN₃O₂S₂ 理論値 C,51.73;H,5.97;N,11.31 実験値 C,51.67;H,6.13;N,11.27 比旋光度 [α]_D²⁰-28.1° (c=0.1,DMSO)</p>
42		<p>無色針状晶[AcOEt] mp,140~141°C 元素分析値 C₁₅H₁₈N₂O₂S₂ 理論値 C,55.87;H,5.63;N,8.69 実験値 C,55.81;H,5.61;N,8.68 比旋光度 [α]_D²⁰-32.1° (c=0.1,DMSO)</p>
43		<p>無色羽毛状晶[iso-PrOH] mp,128.5~130.5°C 元素分析値 C₁₆H₂₀N₂O₂S₂ 理論値 C,57.11;H,5.99;N,8.33 実験値 C,57.12;H,6.05;N,8.17 比旋光度 [α]_D²⁰-32.1° (c=0.1,DMSO)</p>
44		<p>淡褐色プリズム状晶[iso-PrOH] mp,144.5~145.5°C 元素分析値 C₂₀H₂₇FN₄O₄S₂ 理論値 C,51.05;H,5.78;N,11.91 実験値 C,50.84;H,5.82;N,11.68 比旋光度 [α]_D²⁰-19.9° (c=0.1,DMSO)</p>

[0153]

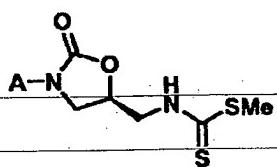
【表76】

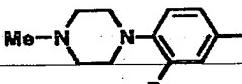
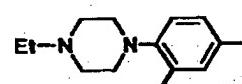
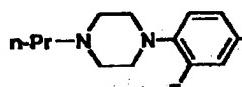
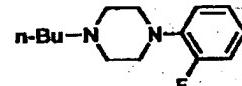


実施例	A	物性[再結晶溶媒]
45		<p>淡黄色プリズム状晶[iso-PrOH] mp.149~150°C 元素分析值 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 理論値 C,52.05;H,6.03;N,11.56 実験値 C,51.89;H,6.25;N,11.51 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}-22.1^\circ$ ($c=0.1, \text{DMSO}$)</p>
46		<p>淡褐色結晶[AcOEt-iso-Pr₂O] mp.108~109°C 元素分析值 $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ 理論値 C,52.61;H,6.30;N,11.16 実験値 C,52.47;H,6.27;N,11.07 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}-13.0^\circ$ ($c=0.1, \text{DMSO}$)</p>
47		<p>無色結晶[EtOH] mp.171~172.5°C 元素分析值 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 理論値 C,48.85;H,5.24;N,12.66 実験値 C,48.64;H,5.39;N,12.58 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}-27.9^\circ$ ($c=0.1, \text{DMSO}$)</p>
48		<p>淡黄色針状晶[MeOH] mp.168~170°C 元素分析值 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 理論値 C,51.05;H,5.78;N,11.91 実験値 C,50.88;H,5.67;N,11.87 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}-24.9^\circ$ ($c=0.1, \text{DMSO}$)</p>

【0154】

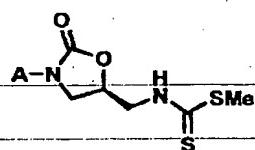
【表77】



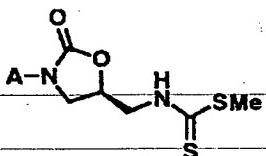
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
49		無色結晶[AcOEt-iso-Pr ₂ O] mp,124.5~126°C 元素分析值 C ₁₇ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S ₂ 理論値 C,51.24;H,5.82;N,14.06 実験値 C,51.02;H,5.73;N,13.93 比旋光度 [α] _D ²⁰ -35.0° (c=0.1,DMSO)
50		無色針状品[iso-PrOH] mp,142~143.5°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S ₂ 理論値 C,52.40;H,6.11;N,13.58 実験値 C,52.21;H,6.24;N,13.45 比旋光度 [α] _D ²⁰ -32.0° (c=0.1,DMSO)
51		無色針状品[iso-PrOH] mp,132~134°C 元素分析值 C ₁₉ H ₂₂ FN ₄ O ₂ S ₂ ·1/4H ₂ O 理論値 C,52.94;H,6.43;N,13.00 実験値 C,53.12;H,6.51;N,13.14 比旋光度 [α] _D ²⁰ -29.0° (c=0.1,DMSO)
52		無色結晶[iso-PrOH] mp,136~138°C 元素分析值 C ₂₀ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S ₂ 理論値 C,54.52;H,6.63;N,12.72 実験値 C,54.57;H,6.60;N,12.67 比旋光度 [α] _D ²⁰ -24.9° (c=0.1,DMSO)

[0155]

【表78】



実施例	A	物性[再結晶溶媒]
		無色無晶形固体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.54~1.62(2H,m), 1.85~1.95(2H,m), 2.54(3H,s), 3.20~3.30(2H,m), 3.60(3H,s), 3.60~3.70(2H,m), 3.81(1H,dd,J=9,6Hz), 3.98(2H,t,J=6Hz), 4.13(1H,t,J=9Hz), 4.45~4.55(1H,m), 4.90~5.00(1H,m), 7.20(1H,d,J=9,2Hz), 7.26(1H,t,J=9Hz), 7.52(1H,dd,J=13.5,2Hz), 10.16(1H,br-s) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1714, 3244 比旋光度 [α] _D ²⁰ -24.1° (c=0.1,DMSO)
53		無色プリズム状晶[EtOH] mp.159~160°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₀ FN ₃ O ₅ S ₂ 理論値 C,47.54;H,4.69;N,9.78 実験値 C,47.25;H,4.53;N,9.70 比旋光度 [α] _D ²⁰ -32.8° (c=0.1,DMSO)
54		無色無晶形固体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.48~1.70(2H,m), 1.82~1.95(2H,m), 2.55(3H,s), 2.59(2H,t,J=6.5Hz), 3.23(3H,s), 3.22~3.39(2H,m), 3.56(2H,t,J=6.5Hz), 3.65~3.85(2H,m), 3.82(1H,dd,J=9.6Hz), 3.98(2H,t,J=5Hz), 4.14(1H,t,J=9Hz), 4.50~4.56(1H,m), 4.91~4.98(1H,m), 7.20(1H,dd,J=9.2Hz), 7.26(1H,t,J=9Hz), 7.53(1H,dd,J=13.5,2.5Hz), 10.16(1H,br-s) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1628, 1754, 3224 比旋光度 [α] _D ²⁰ -27.1° (c=0.1,DMSO)
55		無色無晶形固体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.48~1.70(2H,m), 1.82~1.95(2H,m), 2.55(3H,s), 2.59(2H,t,J=6.5Hz), 3.23(3H,s), 3.22~3.39(2H,m), 3.56(2H,t,J=6.5Hz), 3.65~3.85(2H,m), 3.82(1H,dd,J=9.6Hz), 3.98(2H,t,J=5Hz), 4.14(1H,t,J=9Hz), 4.50~4.56(1H,m), 4.91~4.98(1H,m), 7.20(1H,dd,J=9.2Hz), 7.26(1H,t,J=9Hz), 7.53(1H,dd,J=13.5,2.5Hz), 10.16(1H,br-s) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1628, 1754, 3224 比旋光度 [α] _D ²⁰ -27.1° (c=0.1,DMSO)

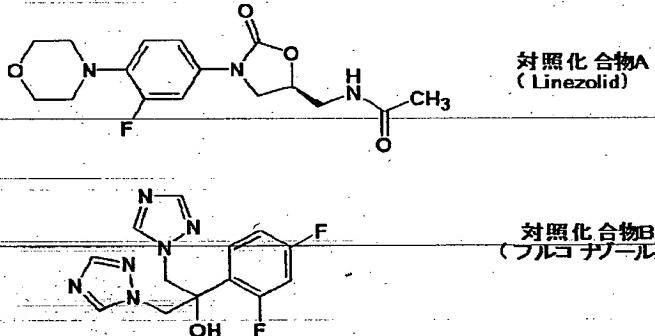


実施例	A	物性[再結晶溶媒]
56		無色結晶[DMF-CH ₃ CN] mp.184~186°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S ₂ 理論値 C,57.53;H,4.83;N,10.06 実験値 C,57.28;H,4.80;N,9.96 比旋光度 [α] _D ²⁰ -20.1° (c=0.1,DMSO)

【0157】以下、本発明のジチオカルバミド酸誘導体の優れた効果を確認するために、細菌及び真菌に対する抗菌試験を行った。細菌に対する抗菌試験結果を表80に、真菌に対する抗菌試験結果を表81に示す。尚、対照化合物AとしてLinezolid [Journal of Medicinal Ch

emistry, 39巻, 673頁(1996年)に記載の化合物]を、対照化合物Bとしてフルコナゾール [ザ・メルク・インデックス (The Merck Index), 12版, 4158に記載の化合物]を用いた。

【化9】



【0158】1.細菌に対する抗菌スペクトル
抗菌力（最小発育阻止濃度）の測定は、日本化学療法学会標準法〔日本化学療法学会誌、29巻、76頁（1981年）〕に準じて、標準菌及び感染症患者から分離された菌株（臨床分離株、非定型抗酸菌を含む）を用い、

生菌数を10⁶個/mlとして行った。結果を表80に示す。本発明化合物は、対照化合物Aに比べて標準菌では同程度の抗菌活性を示し、又、臨床分離菌株に対してより優れた抗菌活性を示した。尚、表中の菌名は以下の通りである。

標準菌	Staphylococcus aureus (S.aureus) Bacillus subtilis (B.subtilis)
臨床分離株	Methicillin - resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Staphylococcus epidermidis (S.epidermidis) Enterococcus faecalis (E.faecalis) Enterococcus faecium (E.faecium)
非定型抗酸菌	Mycobacterium avium (M.avium) Mycobacterium intracellulare (M.intracellulare)

【0159】

【表80】

標準菌に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$)		
化合物 試験菌	実施例 2	対照化合物 A
S. aureus FDA 209P JC-1	1.56	1.56
S. aureus Terajima	0.78	1.56
S. aureus MS353	0.78	1.56
B. subtilis ATCC 6633 HPC022	0.78	0.78
臨床分離株に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$)		
化合物 試験菌	実施例 2	対照化合物 A
MRSA HPC 1336	0.78	1.56
MRSA HPC 428	0.78	1.56
S. epidermidis HPC 1716	0.78	1.56
E. faecalis HPC 948	1.56	1.56
E. faecalis HPC 975	1.56	1.56
非定型抗酸菌に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$)		
化合物 試験菌	実施例 2	対照化合物 A
M. avium 20092	1.56	25
M. avium 20096	1.56	50
M. intracellulare 20067	1.56	12.5

【0160】2. 真菌に対する抗菌スペクトル

抗菌力 (80%発育阻止濃度) の測定は、日本医真菌学会標準委員会報告 [日本医真菌学会誌, 36巻, 61頁 (1995年)] の方法に準じて、臨床分離株を用い、

生菌数を 10^3 個/ ml として行った。結果を表81に示す。本発明化合物は、対照化合物A及び対照化合物Bに比べて臨床分離菌株に対して非常に優れた抗菌活性を示した。尚、表中の菌名は以下の通りである。

臨床分離株 Aspergillus fumigatus (A. fumigatus)
 s) Candida albicans (C. albican

【0161】

【表81】

真菌に対する抗菌スペクトル (80%発育阻止濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$)						
化合物 試験菌	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 27	対照化合物 A	対照化合物 B
A. fumigatus Tsukuba	8	16	8	8	>128	>128
C. albicans HY036	8	8	16	8	>128	64
C. albicans HY038	4	4	4	8	>128	16

【0162】

【発明の効果】本発明に係るジチオカルバミド酸誘導体又はその塩は、標準菌のみならず多剤耐性菌や非定型抗

酸菌を含めた各種の細菌及び真菌に対して優れた抗菌作用を有し、抗菌剤又は抗真菌剤として極めて有用である。

フロントページの続き

(51) Int.C1. ⁶	識別記号	F I	
A 61 K 31/42	602	A 61 K 31/42	602
31/44	609	31/44	609
	613		613
31/445	614	31/445	614
31/495	601	31/495	601
31/535	606	31/535	606

(90)

特開平11-322729

31/54
C 07M 6 0 1
7:00

31/54
6 0 1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)